

Rose & Post

Trastornos de los

electrólitos

y del **equilibrio ácido-base**

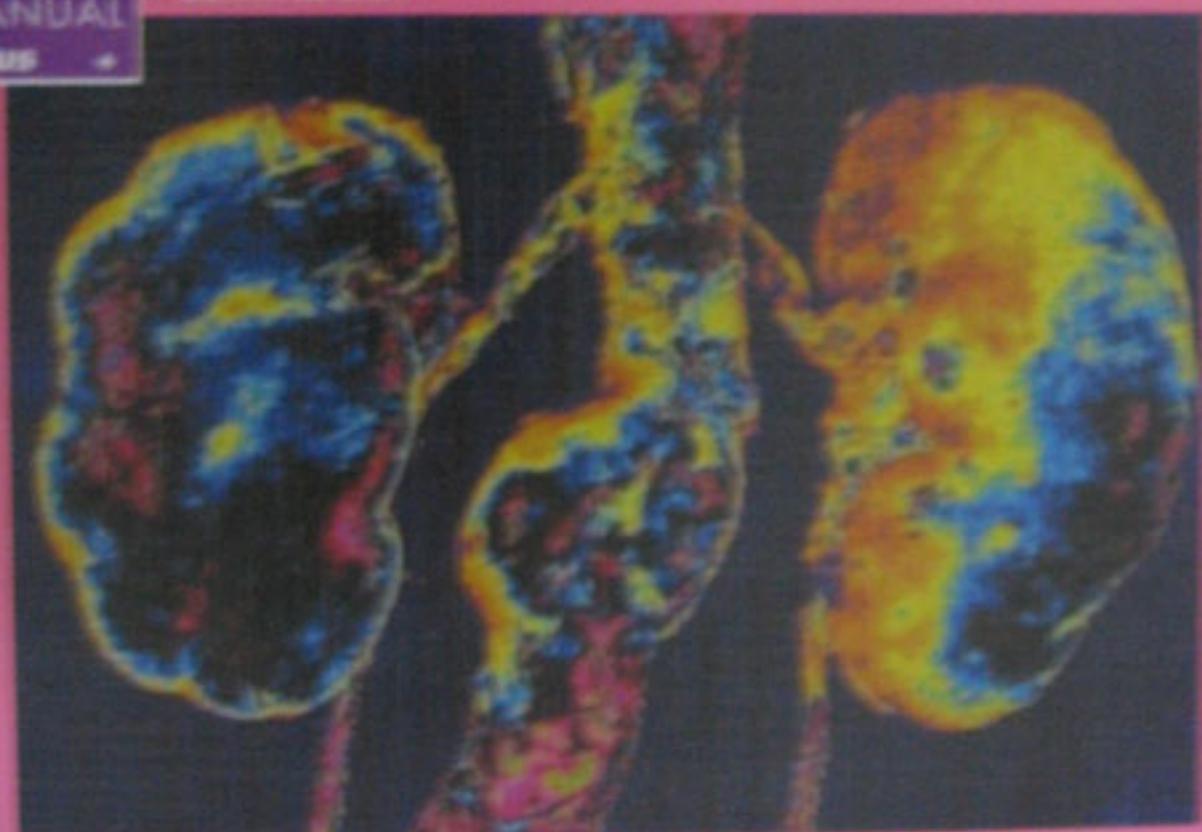
Burton D. Rose

Theodore W. Post

Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts



QUINTA EDICIÓN



MARBÁN

Contenido

Sección I. Fisiología renal

| | |
|--|-----|
| 1. Introducción a la función renal | 3 |
| 2. Circulación renal y tasa de filtración glomerular | 21 |
| 3. Túbulo proximal | 71 |
| 4. Asa de Henle y mecanismo de contracorriente | 112 |
| 5. Funciones de la nefrona distal | 143 |
| 6. Efectos de las hormonas sobre la función renal | 163 |

Sección II. Regulación del equilibrio hídrico y electrolítico

| | |
|--|-----|
| 7. Regulación del equilibrio hídrico y electrolítico | 241 |
| 8. Regulación del volumen circulante eficaz | 258 |
| 9. Regulación de la osmolalidad plasmática | 287 |
| 10. Fisiología del equilibrio ácido-base | 299 |
| 11. Regulación del equilibrio ácido-base | 325 |
| 12. Homeostasis del potasio | 372 |

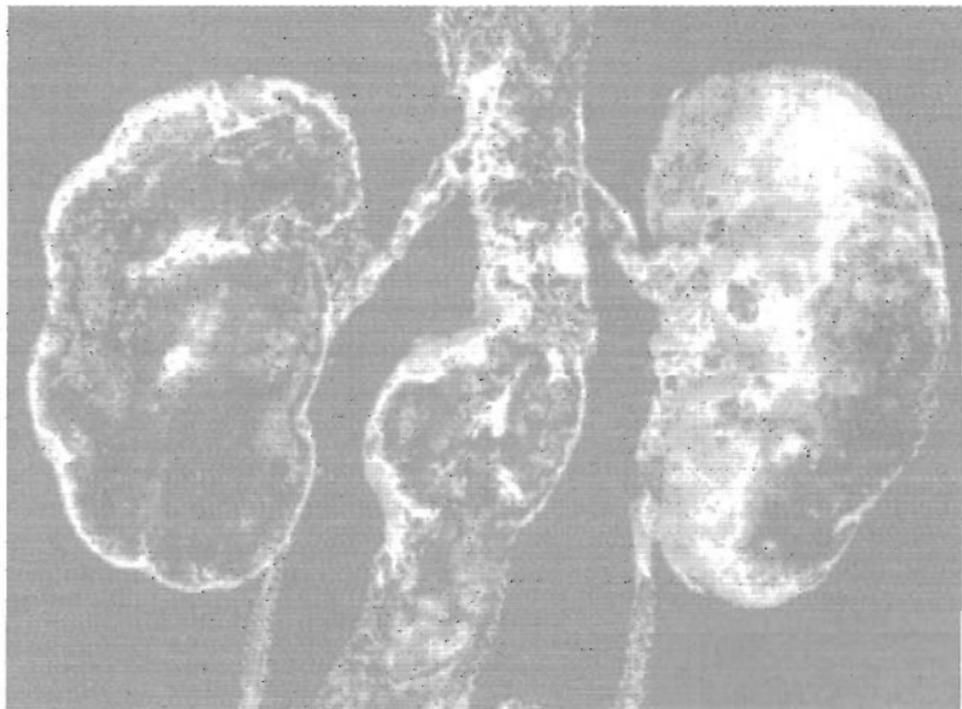
Sección III. Abordaje fisiológico de trastornos electrolíticos de ácido-base

| | |
|--|-----|
| 13. Significado y aplicación de la bioquímica urinaria | 405 |
| 14. Estados hipovolémicos | 415 |
| 15. Uso clínico de los diuréticos | 447 |
| 16. Estados edematosos | 478 |
| 17. Introducción a los trastornos simples y mixtos del equilibrio ácido-base | 535 |
| 18. Alcalosis metabólica | 551 |
| 19. Acidosis metabólica | 578 |
| 20. Acidosis respiratoria | 647 |
| 21. Alcalosis respiratoria | 673 |
| 22. Introducción a los trastornos de osmolalidad | 682 |
| 23. Situaciones de hipoosmolalidad-hiponatremia | 697 |
| 24. Situaciones de hiperosmolalidad-hipernatremia | 746 |
| 25. Situaciones de hiperosmolalidad-hiperglucemia | 794 |
| 26. Introducción a los trastornos de balance de potasio | 822 |
| 27. Hipopotasemia | 836 |
| 28. Hiperpotasemia | 888 |
| 29. Soluciones a los problemas | 931 |
| 30. Resumen de ecuaciones y fórmulas | 956 |

Sección

I

Fisiología renal



Introducción a la función renal

El riñón normal realiza varias funciones esenciales:

- Participa en el mantenimiento de un medio extracelular constante, necesario para el correcto funcionamiento de las células. Esto se consigue por la excreción de algunos de los productos de desecho del metabolismo (como la urea, la creatinina y el ácido úrico) y por el ajuste específico de la excreción de agua y electrolitos para igualarlo al aporte y la producción endógena. Como veremos, el riñón es capaz de *regular individualmente* la excreción de agua y solutos como el sodio, potasio e hidrogeniones, en su mayor parte por cambios en la reabsorción tubular o secreción.
- Secreta hormonas que participan en la regulación hemodinámica sistémica y renal (renina, angiotensina II, prostaglandinas, óxido nítrico, endotelina y bradiquinina), en la producción de hematíes (eritropoyetina) y en el metabolismo del calcio, fósforo y del hueso (1,25 dihidroxivitamina D₃ o calcitriol).
- Realiza una variedad de funciones como el catabolismo de hormonas peptídicas^{1,2} y la síntesis de glucosa (gluconeogénesis) en condiciones de ayuno^{3,4}.

Este capítulo revisará brevemente la morfología del riñón y los procesos básicos de reabsorción y secreción, la regulación hemodinámica renal, las funciones específicas de los diferentes segmentos de la nefrona y las relaciones entre las hormonas y el riñón que se tratarán en los capítulos siguientes.

MORFOLOGÍA RENAL

La unidad básica del riñón es la *nefrona*: cada riñón humano contiene aproximadamente de 1,0 a 1,3 millones de nefronas.

Cada nefrona consta de un glomérulo, que es un penacho de capilares interpuestos entre dos arteriolas (las arteriolas aferente y eferente), y una serie de túbulos revestidos por una capa continua de células epiteliales (Fig. 1-1). El glomérulo está localizado en la parte externa del riñón, denominada *corteza*, mientras que los túbulos se presentan tanto en la corteza como en la parte interna del riñón, la *médula* (Figs. 1-1 y 1-2).

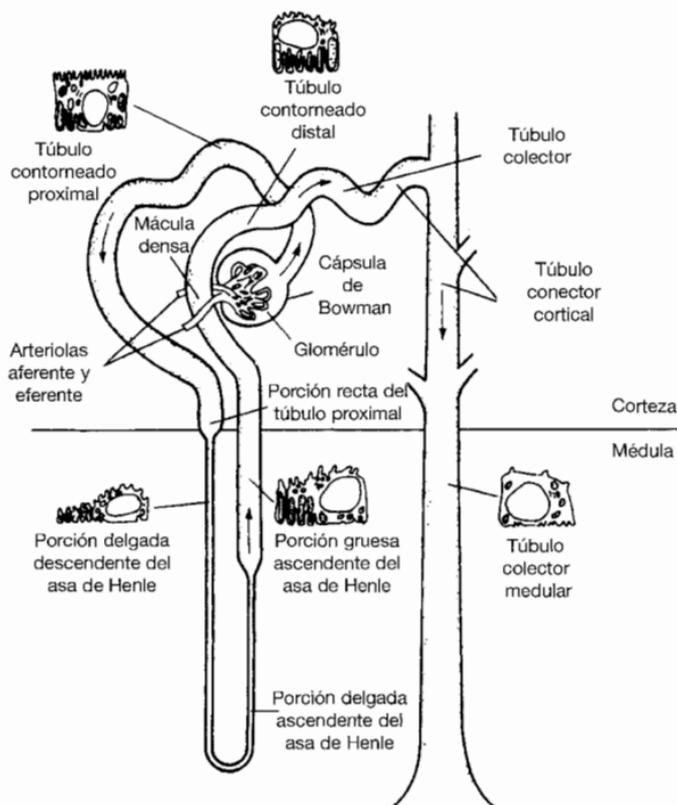
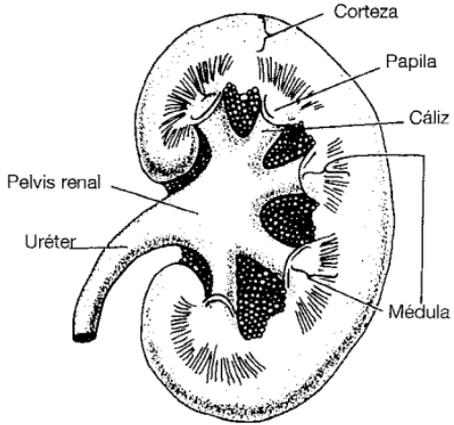


Figura 1-1. Relaciones anatómicas de las partes que componen la nefrona. (Adaptado de Vander R, *Renal Physiology*, 2.^a ed. McGraw-Hill, New York, 1980.)

El paso inicial en la función excretora de la nefrona es la formación de un ultrafiltrado del plasma a través del glomérulo. Este fluido a continuación pasa a lo largo de los túbulos y se modifica en *dos sentidos*: por reabsorción y por secreción. La *reabsorción*

Figura 1-2. Sección de un riñón humano. La porción externa (córtez) contiene todos los glomérulos. Los túbulos se localizan tanto en la corteza como en la médula, con los túbulos colectores formando una gran parte de la médula interna (la papila). La orina abandona los túbulos colectores drenando sucesivamente en los cálices, la pelvis renal, los uréteres y después en la vejiga. (Adaptado de Vander R, *Renal Physiology*, 2.^a ed., McGraw-Hill, New York, 1980.)



hace referencia a la extracción de una sustancia del filtrado. Como se verá, los diferentes *segmentos tubulares* tienen distintas contribuciones a estos procesos.

El fluido filtrado a través del glomérulo entra en el espacio de Bowman y a continuación al túbulo proximal (Fig. 1-1). El *túbulo proximal* está compuesto anatómicamente por un segmento inicial contorneado y después por un segmento recto, la porción recta, que entra en la médula externa. El *asa de Henle* comienza bruscamente al final de la porción recta. Ésta generalmente incluye una porción delgada descendente y los segmentos delgados y gruesos de la porción ascendente. La forma de horquilla del asa de Henle desempeña un importante papel en la excreción de orina hiperosmótica.

Es importante destacar que la longitud de las asas de Henle no es uniforme (Fig. 1-3). Aproximadamente el 40% de las nefronas presentan asas cortas que penetran sólo en la médula externa o pueden incluso volver a la corteza; estas asas cortas carecen de una porción ascendente delgada⁵. El 60% restante tiene largas asas que discurren por la médula y pueden extenderse por debajo de las papilas (la porción más interna de la médula). La longitud de las asas está determinada en su mayor parte por la localización cortical de los glomérulos: los glomérulos de la corteza externa (alrededor del 30%) tienen sólo asas cortas; los de la región yuxtamedular (alrededor del 10%) tienen sólo asas largas; y los de la porción media de la corteza tienen tanto asas cortas como largas (Fig. 1-3).

La porción gruesa ascendente también tiene un segmento cortical que vuelve a la región del glomérulo, donde se encuentra su origen. Es en esta área, donde el túbulo se acerca a la arteriola glomerular aferente, se localizan las células tubulares especializadas de la mácula densa (Fig. 1-4). Las células yuxtglomerulares de la arteriola aferente y de la mácula densa constituyen el aparato yuxtglomerular, que desempeña un papel principal en la secreción de renina (véase Cap. 2).

Después de la mácula densa existen tres segmentos corticales (Fig. 1-3): el *túbulo contorneado distal*, los *segmentos conectores* (previamente considerados parte del final del túbulo distal) y los *túbulos colectores corticales*^{6,7}. Los segmentos conectores de la

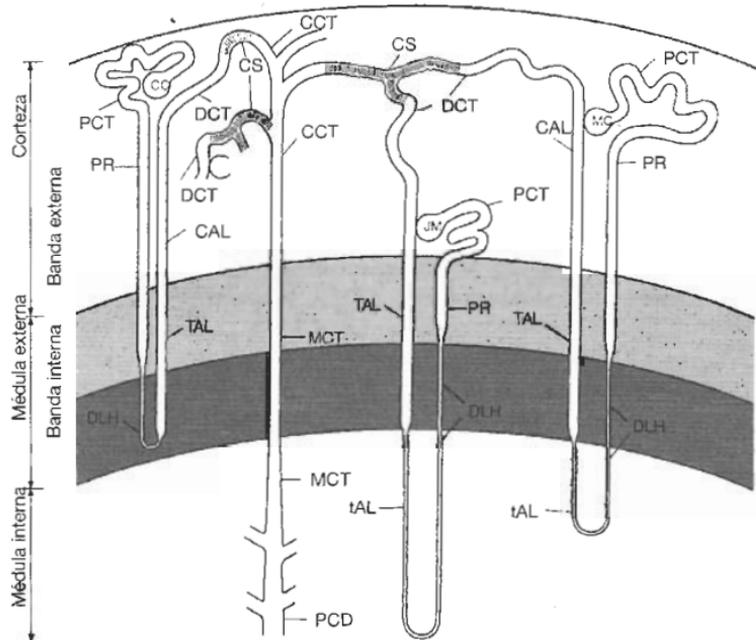


Figura 1-3. Relaciones anatómicas de los diferentes segmentos de la nefrona según la localización del glomérulo en la corteza externa (OC), media (MC) o área yuxtamedular (JM). Los principales segmentos de la nefrona se denominan con las siguientes siglas: PCT = Túbulo contorneado proximal; PR = Porción recta, la cual termina en el segmento S₁, en la unión entre las bandas externa e interna en la médula externa; DHL = Porción descendente del asa de Henle; tAL = Porción delgada ascendente, que no está presente en las nefronas corticales externas que tienen asas de Henle cortas; TAL = Porción gruesa ascendente medular; CAL = Porción gruesa ascendente cortical, que termina en la mácula densa adyacente al glomérulo de origen (véase Fig. 1-4); DCT = Túbulo contorneado distal; CS = Segmentos conectores; CCT = Túbulo colector cortical; MCT = Túbulo colector medular; y PCD = Ducto colector papilar, al final del túbulo colector medular. (Adaptado de Jacobson H R, AM J Physiol 241: F203, 1981. Utilizado con autorización.)

mayoría de las nefronas drenan dentro de un único *túbulo colector*. El fluido que abandona el *túbulo colector cortical* fluye dentro del túbulo colector medular y después drena en los cálices, la pelvis renal, los uréteres y la vejiga (Fig. 1-2).

La subdivisión segmentaria de la nefrona se basa en la diferente permeabilidad y el transporte característico, que se correlacionan con diferencias importantes en su función⁵. En general, el túbulo proximal y el asa de Henle reabsorben la mayor parte de los solutos y agua filtrados, mientras que los túbulos colectores realizan los pequeños cambios finales en la composición urinaria que permiten variar la excreción de agua y solutos apropiadamente según los cambios en la dieta.

Puede haber también una heterogeneidad significativa dentro de un segmento tubular determinado, particularmente en el túbulo proximal y en el túbulo colector. En el último segmento, por ejemplo, existen dos tipos celulares con funciones muy diferentes: Las *células principales* reabsorben sodio y cloro y secretan potasio, en parte bajo la

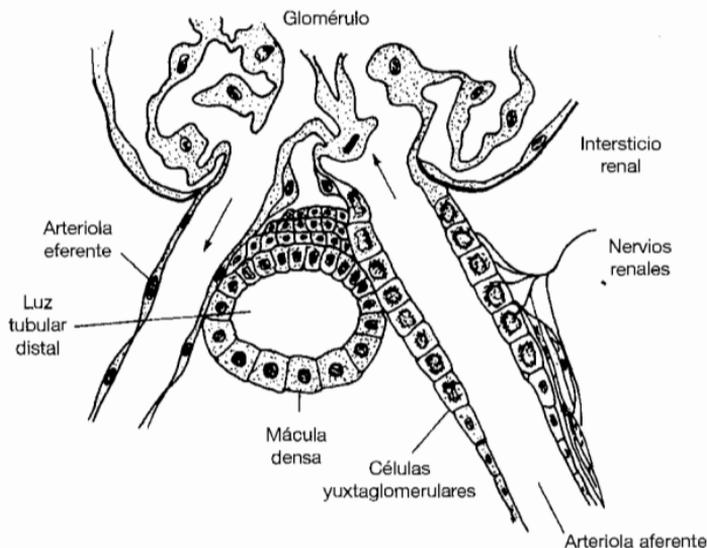


Figura 1-4. Diagrama del aparato yuxtaglomerular. Las células yuxtaglomerulares en la pared de la arteriola aferente secretan renina dentro de la luz de la arteriola aferente y de los linfáticos renales. Los receptores de constricción en la arteriola aferente, los nervios simpáticos que terminan en las células yuxtaglomerulares y la composición del fluido tubular que llega a la mácula densa, todos contribuyen a la regulación de la secreción de renina. (Adaptado de Davis J O, AM J Med 55: 333, 1973. Utilizado con autorización.)

influencia de la aldosterona; y las *células intercaladas* secretan hidrogeniones o bicarbonato y reabsorben potasio, pero no desempeñan ningún papel en el balance de sodio⁶.

REABSORCIÓN Y SECRECIÓN

La tasa de filtración glomerular media varía entre 135 a 180 L/día en un adulto normal. Como esto representa un volumen 10 veces mayor del fluido extracelular y aproximadamente 60 veces el del plasma, es evidente que la mayor parte de este fluido debe regresar a la circulación sistémica. Este proceso se llama *reabsorción tubular* y puede suceder tanto a través de las células como por entre las células o de forma paracelular. Con la reabsorción transcelular, las sustancias que van a ser reabsorbidas primero son transportadas desde la luz tubular al interior de la célula, generalmente a través de la vertiente luminal de la membrana celular; a continuación éstas se mueven a través de la vertiente basolateral (o peritubular) de la membrana celular dentro del intersticio y después a los capilares que rodean los túbulos (Fig. 1-5). Con la reabsorción paracelular, las sustancias que van a ser reabsorbidas se mueven desde la luz tubular a través de los complejos de unión a nivel de la superficie luminal de células adyacentes (véase abajo) dentro del intersticio y después dentro de los capilares peritubulares.

La mayoría de los solutos reabsorbidos vuelve a la circulación sistémica intacta. Sin embargo, algunos son metabolizados dentro de la célula, particularmente las proteínas de bajo peso molecular, en el túbulo proximal.

Los solutos pueden también moverse en dirección opuesta, desde los capilares peritubulares a través de las células y dentro de la orina. Este proceso se denomina *secreción tubular* (Fig. 1-5).

El agua y los solutos filtrados pueden ser transportados por uno de estos dos mecanismos. Por ejemplo, el Na^+ , Cl^- , y H_2O son reabsorbidos, los iones hidrógeno son secretados; K^+ y el ácido úrico son reabsorbidos y secretados; y la creatinina filtrada es excretada virtualmente sin cambios, ya que ésta no se reabsorbe y sólo una pequeña cantidad se añade normalmente a la orina por secreción.

La reabsorción transcelular o secreción de casi todos los solutos está facilitada por *proteínas transportadoras* o *canales específicos de iones*; estos procesos de transporte son esenciales, ya que la difusión libre de los iones está limitada por la bicapa lipídica de la membrana de la célula. La orientación espacial de las células también es importante, ya que las vertientes luminal y basolateral de la membrana celular, que están separadas por los complejos de *unión*, tienen características funcionales diferentes.

A modo de ejemplo, el sodio filtrado entra en la célula pasivamente con un gradiente electroquímico favorable, ya que la actividad de la bomba ATPasa Na^+-K^+ en la membrana basolateral mantiene la concentración de Na^+ celular a un nivel tan bajo que hace que el interior celular sea electronegativo. La entrada de sodio se produce por una variedad de mecanismos en diferentes puntos de la nefrona, como el intercambio de Na^+-H^+ y el cotransporte de Na^+ -glucosa en el túbulo proximal, y la proteína transportadora de $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ en el túbulo colector cortical y en el conducto colector papilar (Fig. 1-6). El sodio que entra en las células entonces se envía de nuevo a la circulación sistémica por la bomba ATPasa Na^+-K^+ en la membrana basolateral⁸. Al extraer el Na^+ del interior de la célula mantiene la concentración celular de Na^+ a un nivel bajo, de ese modo se facilita además la difusión del Na^+ luminal dentro de la célula y continúa la reabsorción de Na^+ .

Este breve resumen de los mecanismos de transporte de Na^+ indica que la reabsorción puede implicar tanto a mecanismos activos como pasivos. Esto también es así para

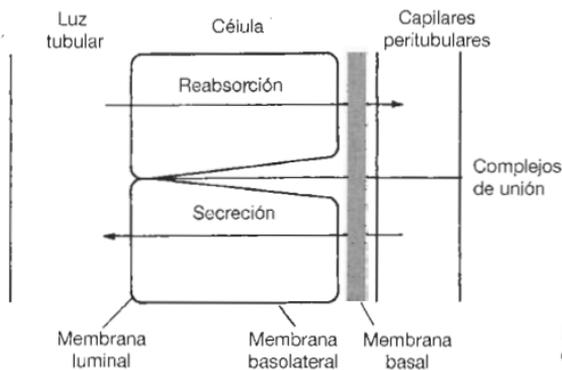


Figura 1-5. Representación esquemática de la reabsorción y secreción en la nefrona.

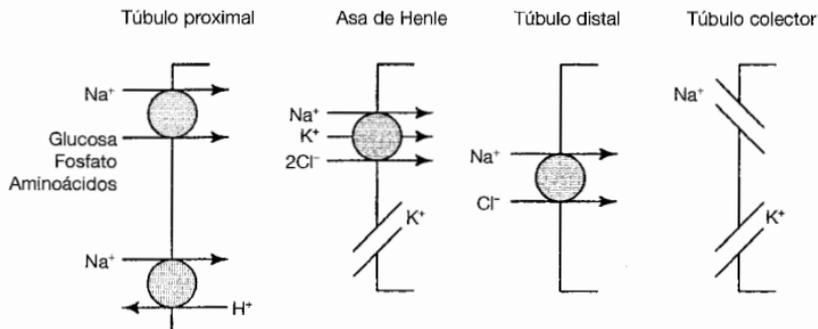


Figura 1-6. Principales mecanismos de entrada pasiva de Na^+ dentro de la célula a través de la membrana luminal (apical) en diferentes segmentos de la nefrona. A excepción de los canales selectivos de Na^+ en los túbulos colectores, la reabsorción de Na^+ en los segmentos más proximales está unida a la reabsorción o secreción de otros solutos. (Adaptado de Rose B D, *Kidney Int* 39:336, 1991. Utilizado con autorización de Kidney International.)

la secreción tubular. El potasio, por ejemplo, se secreta desde las células del túbulo colector cortical hacia la luz. La bomba $\text{ATPasa Na}^+-\text{K}^+$ en la membrana basolateral transporta activamente el K^+ desde los capilares peritubulares hacia el interior de la célula; el posterior aumento en la concentración celular de K^+ facilita por tanto la secreción dentro de la luz por los canales de K^+ en la membrana luminal.

Las células tubulares llevan a cabo estas funciones de una manera extremadamente eficaz, reabsorbiendo casi todo el filtrado para mantener un equilibrio entre el porte y la excreción. En un individuo con una dieta normal, más del 98% al 99% del H_2O , Na^+ , Cl^- y HCO_3^- filtrados se reabsorben (Tabla 1-1). Aunque este proceso de filtración y casi completa reabsorción puede parecer insuficiente, se requiere una alta tasa de filtración para la excreción de aquellos productos de desecho del metabolismo (como la urea y la creatinina), que entran en la orina fundamentalmente por filtración glomerular.

Papel de los complejos de unión

Los complejos de unión están compuestos fundamentalmente de la zona *occludens*, que es una estructura con una disposición en forma de hebras en la membrana luminal y que lleva a las células contiguas a una aposición de su superficie luminal^{9,10}. Dentro del riñón, los complejos de unión tienen dos importantes efectos en la función del segmento^{9,11,12}.

- Sirven como una barrera relativa o puerta a la difusión pasiva de solutos y agua entre las células.
- Sirven como límite o vallado entre las membranas luminal (o apical) y basolateral.

Se ha planteado que estas dos funciones –puerta paracelular y barrera para la polaridad– están mediadas por diferentes tipos de contactos moleculares entre las hebras de los complejos de unión: la función de puerta puede deberse al contacto entre hebras de

Tabla 1-1. Resumen del trabajo reabsortivo neto diario realizado por el riñón^a

| Sustancia | Filtrado | Excretado | Porcentaje neto de reabsorción |
|-------------------------------|------------|--------------|--------------------------------|
| Agua | 180 litros | 0,5-3 litros | 98-99 |
| Na ⁺ | 26.000 mEq | 100-250 mEq | > 99 |
| Cl ⁻ | 21.000 mEq | 100-250 mEq | > 99 |
| HCO ₃ ⁻ | 4.800 mEq | 0 | ~ 100 |
| K ⁺ | 800 mEq | 40-120 mEq | 85-95 ^b |
| Urea | 54 g | 27-32 mEq | 40-50 |

^a Estos valores son para un hombre adulto normal con una dieta típica occidental. La tasa de filtración glomerular y por lo tanto la cantidad filtrada de agua y solutos es aproximadamente un 25% más baja en mujeres.

^b La reabsorción neta de K⁺ refleja la interacción de dos procesos: la reabsorción de casi todo el K⁺ filtrado en el túbulo proximal y en el asa de Henle y la secreción de K⁺ a la luz, principalmente en el túbulo colector cortical influido por la aldosterona. Este proceso más tardío es el principal determinante de la excreción urinaria de K⁺ (véase Cap.12).

células contiguas, mientras que la función de barrera puede deberse al contacto entre las partículas que forman las hebras dentro de una única célula¹².

La «perforación» de la barrera de los complejos de unión a la difusión pasiva varía según el segmento de la nefrona. La barrera está relativamente agujereada en el túbulo proximal, así que un tercio de la reabsorción de Na⁺ ocurre por vía paracelular. Esta perforación es importante, porque permite al túbulo proximal reabsorber eficazmente entre un 55% y un 60% del transpirado (o por encima de los 90 L/día).

En comparación, el túbulo colector tiene un epitelio relativamente impermeable con unos complejos de unión más gruesos que el túbulo proximal⁹. Por consiguiente, la difusión a través de los complejos de unión está limitada. Esta relativa impermeabilidad para el transporte paracelular pasivo permite a este segmento *producir y mantener* gradientes de concentración transepitelial muy grandes. Como ejemplo, el túbulo colector medular es capaz de disminuir el pH de la orina a 4,5, lo cual representa una concentración de H⁺ que es casi 1.000 veces mayor que la del plasma (donde el pH es aproximadamente de 7,40). Por otra parte, el túbulo proximal sólo puede reducir el pH del fluido tubular a casi 6,8, lo que representa una concentración de H⁺ sólo cuatro veces más alta que la del plasma.

La función de unión de estos complejos parece que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la polaridad de las dos membranas, al evitar el movimiento lateral de los transportadores o canales desde una membrana a la otra^{9,11,12}. La polaridad de la membrana es un componente esencial de la reabsorción y de la secreción en las células tubulares renales, así cada uno de los componentes de la membrana celular desempeña un importante papel¹³:

- **Membrana luminal:** la membrana luminal (o apical) contiene los canales o transportadores que permiten a los solutos filtrados entrar en las células o a algunos solutos celulares ser secretados a la luz (Fig. 1-6).
- **Membrana basolateral:** la membrana basolateral realiza dos funciones principales. La parte de la membrana contigua a la membrana luminal (también llamada mem-

brana lateral), contiene los componentes de los complejos de unión y las moléculas de adhesión celular que participan en el contacto y la comunicación célula a célula. La parte más distal de esta membrana (también llamada membrana basolateral) desempeña un papel esencial en el transporte de iones y en la sensibilidad hormonal, ya que contiene las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$, los receptores hormonales y los canales y transportadores de solutos.

- *Membrana basal*: la membrana basal contiene los receptores de membrana basales, que permiten que la célula esté anclada a la misma.

Como ejemplo de transporte transcelular, el Na^+ filtrado pasa al interior de la célula a través de la membrana luminal por canales o transportadores específicos; luego regresa a la circulación sistémica mediante la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ de la membrana basolateral. La desorganización de esta polaridad normal, o la apertura de los complejos de unión debido a la isquemia, se asocia a un empeoramiento en la reabsorción del Na^+ ¹¹. Esto puede ser debido en parte a la translocación de las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ funcionando en la membrana luminal¹⁴.

Las señales que dirigen la inserción inicial de una proteína en la membrana luminal o basolateral se conocen totalmente. Un signo parece ser la presencia de cintas (chasis) de aminoácidos únicos (localizados dentro de las secuencias de las mismas proteínas), que transmiten la información de la localización a la maquinaria celular de clasificación. Uno de ellos es el aminoácido motivo, y las leucinas contiguas localizadas en la cola citoplásmica, que son la ayuda directa para el receptor V_2 de vasopresina en la membrana basolateral¹⁵.

Otro mecanismo puede afectar al tipo de anclaje de la membrana: los estudios en células renales sugieren que la presencia de glicosil-fosfatidilinositol (GFI) en el extremo C-terminal de la proteína conlleva la inserción específica en la membrana luminal, tal vez porque esta membrana es rica en glicoesfingolípidos^{16,17}. Por otra parte, la localización de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ en la membrana basolateral está mediada por una unión específica a las proteínas del citoesqueleto basolateral, tales como los microfilamentos de actina y anquirina^{11,18}. La interrupción de los microfilamentos de actina seguida de una isquemia altera esta función de fijación, permite la difusión de las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ en la membrana luminal a través de los complejos de unión que están abiertos, y de ese modo altera la reabsorción neta de Na^+ ¹¹.

La unión a la actina y fodrina también puede facilitar la localización basolateral de las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ para evitar su eliminación endocítica. Las bombas que consiguen insertarse en la membrana luminal son eliminadas a una velocidad 40 veces más rápida que aquellas insertadas en la membrana basolateral¹⁹.

La localización aberrante de las proteínas de membrana puede contribuir al desarrollo de múltiples enfermedades, como la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (EPRAD). La EPRAD está causada en la mayor parte de los casos por mutaciones en una proteína de membrana denominada policistina²⁰, que parece estar implicada en la adhesión celular²¹. La polaridad apical anormal de las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ en estos pacientes puede causar la secreción de sodio y el acúmulo de líquido en los quistes epiteliales²². Además, la proliferación epitelial anormal dentro de los quistes puede deberse a la localización apical errónea de los receptores de factores de crecimiento epi-

dérmico. La correlación entre las mutaciones de policistina y la polaridad anormal no está clara, pero puede resultar de la expresión amortiguada de genes fetales.

Membrana de reciclaje

Además de la adecuada polaridad, el normal funcionamiento del epitelio de transporte necesita el aporte de componentes de membrana sintetizados de nuevo y reciclados en localizaciones precisas de la membrana celular²³. Por ejemplo, la hormona antidiurética se combina con su receptor en la *membrana basolateral* de las células del túbulo colector. Esto inicia una secuencia de eventos donde los canales de agua preformados (denominados acuaporina 2) en vesículas citoplasmáticas se insertan específicamente dentro de la membrana luminal, lo que permite la reabsorción del agua luminal. El complejo hormona-receptor se internaliza por endocitosis en fosas revestidas por clatrina y entonces cuando la hormona y el receptor se separan entran endosomas acidificados (Fig. 1-7)²³.

El primero se metaboliza dentro de la célula, mientras que el receptor regresa a la membrana basolateral. La atenuación del efecto de la ADH se asocia a endocitosis sólo en aquellas zonas de la membrana luminal que contienen canales de agua, y que restauran la relativa impermeabilidad al agua de la membrana luminal.

No se conoce toda la secuencia de señales que controlan la membrana de reciclaje, pero parece que la activación de la adenilato ciclasa está implicada²⁴. Además, la estructura de la acuaporina 2 ayuda a controlar la distribución celular y el reciclaje. Las mutaciones en el gen de la acuaporina 2 pueden causar resistencia a la hormona antidiurética (llamada diabetes insípida nefrogénica). En las familias estudiadas con anterioridad, el defecto parece involucrar alteraciones de la ruta y/o pérdida de función^{25,26}.

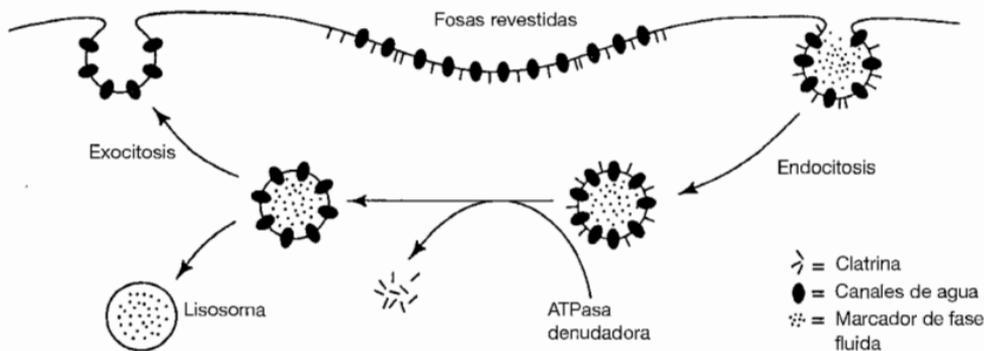


Figura 1-7. Vías de reciclaje propuestas de los canales de agua en la membrana luminal de las células principales de los túbulos colectores. Los canales de agua están concentrados en fosas revestidas de clatrina en la superficie celular y pasan al interior por endocitosis en vesículas recubiertas. Estas vesículas son rápidamente denudadas; los canales de agua pueden escapar a la degradación y ser reciclados hacia la membrana luminal en presencia de ADH. (De Brow D, *Kidney Int* 256:F1, 1989. Utilizado con autorización de *Kidney International*.)

Composición de la orina

La composición de la orina se diferencia del relativamente constante líquido extracelular en dos importantes aspectos. En primer lugar, la cantidad de solutos y agua en la orina es muy variable, y depende del aporte de estas sustancias. En un sujeto normal, por ejemplo, se excreta apropiadamente más Na^+ en una dieta rica en Na^+ que con una dieta baja en Na^+ . En ambas situaciones, el estado estable y por tanto el volumen extracelular se mantienen, y las pérdidas igualan a la ingesta. De la misma forma, el volumen de orina es mayor después de la sobrecarga hídrica que después de la restricción hídrica, lo que resulta en una concentración plasmática de Na^+ estable*. Esta relación con el aporte implica que *no hay valores absolutamente «normales» para la excreción urinaria de agua y solutos*. Podemos describir un rango normal que simplemente refleja el rango del aporte dietético, p. ej., 100 mEq a 250 mEq/día de Na^+ .

En segundo lugar, los iones son el 95% de los solutos del líquido extracelular; en comparación, la orina tiene una alta concentración de moléculas no cargadas, particularmente urea. Esto permite que la urea y otros productos finales del metabolismo sean excretados, en lugar de acumularse en el organismo.

Resumen de la función de la nefrona

Los siguientes capítulos de la Primera Parte describirán los papeles de los diferentes segmentos de la nefrona en la regulación de la homeostasis del agua y los solutos. Estas funciones se resumen en la Tabla 1-2.

Como puede verse, existen diferencias importantes en las funciones de los segmentos, que se correlacionan con la histología de los mismos (Fig. 1-1) y la permeabilidad y transportes característicos⁵. Además, hay muchos puntos que participan en la regulación de las tasas de excreción de las diferentes sustancias del filtrado. Esta diversidad proporciona la flexibilidad que permite al riñón mantener el balance de agua y solutos, incluso en presencia de cambios importantes en el aporte dietético.

PESO ATÓMICO Y MOLARIDAD

La eficacia en la regulación del balance de agua y solutos se determina clínicamente mediante la medición de las concentraciones plasmáticas de determinadas sustancias. Es por tanto importante ser consciente de las diferentes formas en las que se pueden medir las concentraciones de solutos –en miligramos por decilitro (mg/dl), milimoles por litro (mmol/L), miliequivalentes por litro (mEq/L) o miliosmoles por litro o por kilo (mosmol/L o mosmol/kg). Para el ion sodio (Na^+), 2,3 mg/dl (o 23 mg/L), 1 mmol/l 1 mEq/L y 1 mosmol/kg, hacen referencia todas a la misma concentración de Na^+ .

* Estos cambios en la excreción de Na^+ y agua son relativamente precisos, ya que un aumento en el aporte de Na^+ de 100 a 200 meq/día, por ejemplo, provoca un incremento paralelo en la excreción de Na^+ . Si, como se representa en la Tabla 1-1, se filtran 26.000 meq/día de Na^+ , entonces 100 meq de aumento en la excreción representan un cambio que supone menos del 0,5% de la carga filtrada. Esto indica el alto grado de eficacia que se necesita para mantener un equilibrio de agua y sal.

Tabla 1-2. Contribución de los diferentes segmentos de la nefrona a la homeostasis del agua y los solutos

| Segmento de la nefrona | Funciones principales |
|--|--|
| Glomérulo | Forma un ultrafiltrado de plasma. |
| Túbulo proximal | <p>Reabsorbe de forma isosmótica entre un 65% y un 70% del ClNa y del agua filtrada.</p> <p>Reabsorbe el 90% del HCO_3^- (por secreción de H^+), la mayoría en el túbulo proximal cercano.</p> <p>Principal sitio de producción de amonio en la nefrona.</p> <p>Reabsorbe casi toda la glucosa y los aminoácidos filtrados.</p> <p>Reabsorbe K^+, fosfato, calcio, magnesio, urea y ácido úrico.</p> <p>Secreta aniones (tales como urato) y cationes orgánicos, incluidos muchos fármacos unidos a proteínas.</p> |
| Asa de Henle | <p>Reabsorbe del 15% al 25% del ClNa filtrado.</p> <p>Multiplicador contracorriente, como reabsorbente de ClNa cuando hay un exceso de agua.</p> <p>Principal sitio de regulación activa de la excreción de magnesio.</p> |
| Túbulo distal | <p>Reabsorbe una pequeña parte del ClNa filtrado.</p> <p>Principal localización, con el segmento conector, de la regulación activa del calcio.</p> |
| Segmento conector y túbulo colector cortical | <p>Las células principales reabsorben Na^+ y Cl^- y secretan K^+, en parte bajo la influencia de la aldosterona.</p> <p>Las células intercaladas secretan H^+, reabsorben K^+ y, en la alcalosis metabólica, secretan HCO_3^-.</p> <p>Reabsorben agua en presencia de la hormona antidiurética.</p> |
| Túbulo colector medular | <p>Localización de la modificación final de la orina.</p> <p>Reabsorbe ClNa; la concentración de ClNa urinario puede reducirse a menos de 1 mEq/L.</p> <p>Reabsorbe agua y urea dependiendo de la cantidad de hormona antidiurética presente, y permite que se excrete una orina diluida o concentrada.</p> <p>Secreta H^+ y NH_3; el pH urinario puede disminuir tanto como de 4,5 a 5,0.</p> <p>Puede contribuir al equilibrio del potasio mediante la reabsorción y secreción de K^+.</p> |

La Tabla 1-3 detalla un listado de los pesos atómicos de los más importantes elementos que existen en el organismo. El peso atómico es un número asignado que permite la comparación entre los pesos relativos de diferentes elementos. Por definición, a un átomo de oxígeno se le asigna un peso de 16, y los pesos atómicos de otros elementos se determinan con relación al del oxígeno. En una molécula, es decir, una sustancia que contenga dos o más átomos, el peso molecular es igual a la suma de los pesos atómicos de los átomos individuales. Como ejemplo, el peso molecular del agua (H_2O) es 18, ya que $[(2 \times 1) + 16] = 18$.

Un mol (mol) de cualquier sustancia se define como el peso molecular (o atómico) de esa sustancia en gramos. De la misma forma, un milimol (mmol) es igual a la milésima

Tabla 1-3. Pesos atómicos y moleculares de las sustancias fisiológicamente importantes

| Sustancia | Símbolo o fórmula | Peso atómico o molecular |
|--------------------|---|--------------------------|
| Calcio iónico | Ca ²⁺ | 40,1 |
| Carbón | C | 12,0 |
| Ion cloro | Cl ⁻ | 35,5 |
| Ion hidrógeno | H ⁺ | 1,0 |
| Ion magnesio | Mg ²⁺ | 24,3 |
| Nitrógeno | N | 14,0 |
| Oxígeno | O | 16,0 |
| Fósforo | P | 31,0 |
| Ion potasio | K ⁺ | 39,1 |
| Ion sodio | Na ⁺ | 23,0 |
| Azufre | S | 32,1 |
| Amoníaco | NH ₃ | 17,0 |
| Amonio | NH ₄ ⁺ | 18,0 |
| Ion bicarbonato | CO ₃ ⁻ | 61,0 |
| Dióxido de carbono | CO ₂ | 44,0 |
| Glucosa | C ₆ H ₁₂ O ₆ | 180,0 |
| Ion fosfato | PO ₄ ³⁻ | 95,0 |
| Ion sulfato | SO ₄ ²⁻ | 96,1 |
| Urea | NH ₂ CONH ₂ | 60,0 |
| Agua | H ₂ O | 18,0 |

parte de un mol, o del peso molecular (o atómico) en miligramos. Ya que el peso atómico del Na⁺ es 23, 23 mg es 1 mmol y 23 mg de Na⁺ en 1 litro de agua representan una concentración de Na⁺ (escrito como [Na⁺]) de 1 mmol/L. El concepto de molaridad es importante ya que, según la ley de Avogadro, 1 mol de cualquier sustancia no disociable contiene el mismo número de partículas (aproximadamente $6,02 \times 10^{23}$). Así pues 1 mmol de Na⁺ contiene el mismo número de átomos que 1 mmol de Cl⁻, incluso aunque el primero pese 23 mg y el último 35,5 mg. Sin embargo, 1 mmol de ClNa (58,5 mg) se disocia en su mayor parte en iones Na⁺ y Cl⁻ y por lo tanto contiene *casi el doble de partículas*. Como veremos, estas relaciones son importantes en la conocida equivalencia electroquímica y en la medida de la presión osmótica.

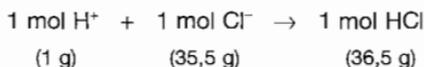
Aunque las concentraciones de moléculas sin carga, p. ej., glucosa y urea, también pueden medirse en milimoles por litro, generalmente se miden en el laboratorio clínico como miligramos por decilitro. Por ejemplo, el peso molecular (Pm) de la glucosa es de 180. Por consiguiente, una concentración de glucosa de 180 mg/L (o 18 mg/dl) es igual a 1 mmol/L. Para convertir miligramos por decilitro a milimoles por litro puede utilizarse la siguiente fórmula:

$$\text{mmol/L} = \frac{\text{mg/dl} \times 10}{\text{Pm}} \quad (1-1)$$

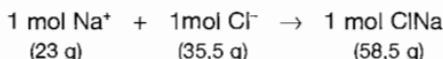
(Al multiplicar por 10 se convierten los miligramos por decilitro en miligramos por litro.)

Equivalencia electroquímica

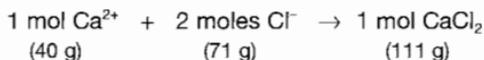
Las partículas cargadas positivamente se llaman *cationes*, y las partículas cargadas negativamente se llaman *aniones*. Cuando los cationes y los aniones se combinan, lo hacen según su carga iónica (o valencia), no según su peso. La equivalencia electroquímica se refiere al poder de asociación de un ion. Un equivalente se define como el peso en gramos de un elemento que se combina con o se sustituye por 1 g de ion Hidrógeno (H^+). Como 1 g de H^+ es igual a 1 mol de H^+ (que contiene aproximadamente $6,02 \times 10^{23}$ partículas), 1 mol de cualquier ion univalente (carga igual a 1) se combinará con este H^+ y será igual a un equivalente (Eq). De este modo:



Por un razonamiento similar, 1 mol de un catión univalente (carga igual a 1+) también es igual a 1 Eq, ya que puede sustituir al H^+ y combinarse con 1 Eq de Cl^- . Por ejemplo:



Sin embargo, el calcio iónico (Ca^{2+}) es un catión divalente (carga igual a 2+). Por consiguiente, 1 mol de Ca^{2+} se combinará con 2 moles de Cl^- y es igual a 2 Eq:



Los líquidos corporales se encuentran relativamente diluidos, y la mayor parte de los iones están presentes en cantidades miliequivalentes (mil equivalentes son iguales a 1 mEq). Pueden usarse las siguientes fórmulas para convertir unidades de milimoles por litro en miliequivalentes por litro:

$$\text{mEq/L} = \text{mmol/L} \times \text{valencia} \quad (1-2)$$

o desde Eq. (1-1):

$$\text{mEq/L} = \frac{\text{mg/dl} \times 10}{P_m} \times \text{valencia} \quad (1-3)$$

Existen dos ventajas al medir las concentraciones *iónicas en miliequivalentes* por litro. La primera es que recalca el principio de que los *iones se combinan miliequivalente a miliequivalente*, no milimol a milimol ni miligramo a miligramo. La segunda es que para mantener la *electroneutralidad*, hay un número igual de miliequivalentes de cationes y de aniones en los líquidos corporales. Como se describirá en los capítulos posteriores, la necesidad de mantener la electroneutralidad es un determinante importante del transporte iónico en el riñón y del movimiento de iones entre las células y el líquido extra-

Tabla 1-4. Concentraciones normales de electrolitos plasmáticos

| Electrolito | mEq/L | mmol/L |
|---|--------------|--------------|
| Cationes | | |
| Na ⁺ | 142,0 | 142,0 |
| K ⁺ | 4,3 | 4,3 |
| Ca ²⁺ ^a | 2,5 | 1,25 |
| Mg ²⁺ ^a | 1,1 | 0,55 |
| Total | 149,9 | 148,1 |
| Aniones | | |
| Cl ⁻ | 104,0 | 104,0 |
| HCO ₃ ⁻ | 24,0 | 24,0 |
| H ₂ PO ₄ ⁻ , H PO ₄ ³⁻ | 2,0 | 1,1 |
| Proteínas | 14,0 | 0,9 |
| Otros ^b | 5,9 | 5,5 |
| Total | 149,9 | 135,5 |

^a Los valores de Ca²⁺ y Mg²⁺ incluyen sólo las formas ionizadas (sin unir) de estos iones.

^b Esto incluye SO₄²⁻ y aniones orgánicos como el lactato.

celular. Esta relación obligatoria puede no apreciarse si las concentraciones iónicas se miden en milimoles por litro o en miligramos por decilitro (Tabla 1-4).

A pesar de estas ventajas, no todos los iones se pueden medir fácilmente en miliequivalentes por litro. La concentración de calcio total (Ca²⁺) en la sangre es de aproximadamente 10 mg/dl. En Eq. (3):

$$\text{mEq/L de Ca}^{2+} = \frac{10 \times 10}{40} \times 2 = 5 \text{ mEq/L}$$

Sin embargo, aproximadamente del 50% al 55% del Ca²⁺ plasmático se encuentra unido a la albúmina y, en mucho menor grado, al citrato, así que la concentración de Ca²⁺ *ionizado* (o no ligado) fisiológicamente importante es sólo de 2,0 mEq/L a 2,5 mEq/L.

Hay un problema diferente con el fosfato, puesto que puede existir en diferentes formas iónicas –como H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻ o PO₄³⁻– y no puede darse una valencia exacta. Se puede estimar una valencia aproximada de menos 1,8 porque aproximadamente el 80% del fosfato extracelular existe como HPO₄²⁻ y un 20% como H₂PO₄⁻. Si la concentración normal de fósforo sérico es de 3,5 mg/dl (el fosfato en la sangre se mide como fósforo inorgánico), entonces:

$$\text{mEq/L de fosfato} = \frac{3,5 \times 10}{31} \times 1,8 = 2 \text{ mEq/L}$$

De un modo parecido, los aniones proteicos polivalentes sólo pueden dar una valencia media. Si la concentración plasmática de proteínas es 0,9 mmol/L y la valencia media es menos 15, entonces en Eq. (1-2):

$$\text{mEq/L de proteína} = 0,9 \times 15 = 14 \text{ mEq/L}$$

Presión osmótica y osmolalidad

Otra unidad de medida es la presión osmótica, que determina la distribución del agua entre los diferentes compartimientos de líquidos, especialmente entre los líquidos intracelular y extracelular (véase Cap. 7). La presión osmótica generada por una solución es proporcional al *número de partículas* por unidad de volumen de disolvente no al tipo, valencia o peso de las partículas.

La unidad de medida de la presión osmótica es el osmol. Un osmol se define como 1 g de peso molecular (1 mol) de cualquier sustancia no disociable (tal como la glucosa) y que contiene $6,02 \times 10^{23}$ partículas. En los líquidos relativamente diluidos del cuerpo, la presión osmótica se mide en miliosmoles (una milésima parte de un osmol) por kg de agua (mosmol/kg). Puesto que la mayor parte de los solutos se miden en el laboratorio en unidades de milimoles por litro, miligramos por decilitro o miliequivalentes por litro, las fórmulas siguientes deben usarse para convertir a mosmol/kg:

$$\text{mosmol/kg} = n \times \text{mmol/L}$$

o, desde Eq. (1-1) y (1-2):

$$\text{mosmol/kg} = n \times \frac{\text{mg/dl} \times 10}{\text{Pm}} \quad (1-4)$$

$$\text{mosmol/kg} = n \times \frac{\text{mEq/L}}{\text{valencia}} \quad (1-5)$$

N es el número de partículas disociables por molécula. Cuando $n = 1$, como en el Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , urea y glucosa, 1 mmol/L generará una presión osmótica potencial de 1 mosmol/kg. Si un compuesto se disocia en dos o más partículas, 1 mmol/l generará una presión osmótica mayor de 1 mosmol/kg. En las concentraciones presentes en el cuerpo, por ejemplo, las interacciones iónicas disminuyen el movimiento aleatorio del ClNa, así que actúa como si estuviera disociado sólo el 75%, más que el 100%. Así, por cada 1 mmol/L de ClNa, habrá 0,75 mmol/L de cada uno de Na^+ y de Cl^- y 0,25 mmol/L de ClNa o 1,75 mosmol/kg (Tabla 1-5)²⁷.

Tabla 1-5. Relación entre varias unidades de medida

| Sustancia | Peso atómico o molecular | mmol | mEq | mosmol |
|-----------------|--------------------------|------|--|-------------------|
| Na^+ | 23 | 1 | 1 | 1 |
| Cl^- | 35,5 | 1 | 1 | 1 |
| ClNa | 58,5 | 1 | 2 (Na^+ , Cl^-) | 1,75 ^a |
| CaCl_2 | 111 | 1 | 4 (Ca^{2+} , 2 Cl^-) | -3 ^a |
| Glucosa | 180 | 1 | ... | 1 |

^a Tanto el ClNa como el CaCl_2 se comportan como si no estuvieran completamente disociados porque las interacciones iónicas limitan el movimiento o actividad aleatoria de los iones. Véase el texto para más detalles.

En el laboratorio, la concentración osmótica de una solución no se mide como una presión osmótica, sino según otras propiedades de los solutos, como su capacidad de hacer bajar el punto de congelación de la presión del vapor de agua. El agua libre de solutos se congela a 0 °C. Si 1 osmol de cualquier soluto (o combinación de solutos) se añade a 1 kg de agua, el punto de congelación de esta agua descenderá 1,86 °C. Esta observación puede usarse para calcular la concentración osmótica de una solución. Como ejemplo, el punto de congelación del agua plasmática normalmente es alrededor de -0,521°C. Esto representa una osmolalidad de 0,280 osmol/kg (0,521/1,86) o 280 mosmol/kg.

Sólo los solutos *que no pueden atravesar la membrana que separa los dos compartimientos* generan una presión osmótica eficaz. Así, un soluto liposoluble como la urea, que no puede atravesar la bicapa lipídica de las membranas celulares, no contribuye a la presión osmótica pero se medirá como parte de la osmolalidad plasmática por la disminución del punto de congelación o de la presión de vapor. Hay por lo tanto una diferencia entre la osmolalidad total y la osmolalidad eficaz de una solución, y esta última está determinada sólo por los solutos osmóticamente activos (como Na⁺ y K⁺ a través de la membrana celular) (véase Cap. 7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Carone FA, Peterson DR. Hydrolysis and transport of small peptides by the proximal tubule. *Am J Physiol* 283:F151, 1980.
2. Madsen KM, Park CH. Lysosome distribution and cathepsin B and L activity along the rabbit proximal tubule. *Am J Physiol* 253:F1290, 1987.
3. Owen OE, Felig P, Morgan AP, et al. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest* 48:574, 1969.
4. Burch HB, Narins RG, Chu C, et al. Distribution along the rat nephron of three enzymes of gluconeogenesis in acidosis and starvation. *Am J Physiol* 235:F246, 1978.
5. Jacobson HR. Functional segmentation of the mammalian nephron. *Am J Physiol* 241:F203, 1981.
6. Madsen KM, Tisher CC. Structural-functional relationships along the distal nephron. *Am J Physiol* 250:F1, 1986.
7. Imai M. The connecting tubule: A functional subdivision of the rabbit distal nephron segments. *Kidney Int* 15:346, 1979.
8. Doucet A. Function and control of Na-K-ATPase in single nephron segments of the mammalian kidney. *Kidney Int* 34:749, 1988.
9. Gumbiner B. Structure, biochemistry, and assembly of tight junctions. *Am J Physiol* 253:C749, 1987.
10. Madara JL. Loosening tight junctions: Lessons from the intestine. *J Clin Invest* 83:1089, 1989.
11. Molitoris BA. Ischemia-induced loss of epithelial polarity: Potential role of the actin cytoskeleton. *Am J Physiol* 260:F769, 1991.
12. Mandel LJ, Bacallao R, Zampighi G. Uncoupling of the molecular "fence" and paracellular "gate" functions in epithelial tight junctions. *Nature* 361:552, 1993.
13. Rodriguez-Boulant E, Nelson WJ. Morphogenesis of the polarized epithelial cell phenotype. *Science* 245:718, 1989.
14. Molitoris BA. Na⁺-K⁺-ATPase that redistributes to apical membrane during ATP depletion remains functional. *Am J Physiol* 265:F693, 1993.
15. Brown D, Breton S. Sorting proteins to their target membranes. *Kidney Int* 57:816, 2000.
16. Brown DA, Crise B, Rose JK. Mechanism of membrane anchoring affects polarized expression of two proteins in MDCK cells. *Science* 245:1499, 1989.

17. Brown D, Waneck GL. Glycosyl-phosphatidylinositol-anchored membrane proteins. *J Am Soc Nephrol* 3:895, 1992.
18. Nelson WJ, Hammerton RW. A membrane-cytoskeletal complex containing Na^+ - K^+ -ATPase, ankyrin, and fodrin in Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells: Implications for the biogenesis of epithelial cell polarity. *J Cell Biol* 108:893, 1989.
19. Hammerton RW, Krzeminski KA, Mays RW, et al. Mechanism for regulating cell surface distribution of Na^+ - K^+ -ATPase in polarized epithelial cells. *Science* 254:847, 1991.
20. Geng L, Segal Y, Peissel B, et al. Identification and localization of polycystin, the PKD1 gene product. *J Clin Invest* 98:2674, 1996.
21. Huan Y, van Adelsberg J. Polycystin-1, the PKD1 gene product, is in a complex containing E-cadherin and the catenins. *J Clin Invest* 104:1459, 1999.
22. Wilson PD. Epithelial cell polarity and disease. *Am J Physiol* 272:F434, 1997.
23. Brown D. Membrane recycling and epithelial cell function. *Am J Physiol* 256:F1, 1989.
24. Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 8:1951, 1997.
25. Mulder SM, Knoers NV, Van Lieburg AF, et al. New mutations in the AQP2 gene in nephrogenic diabetes insipidus resulting in functional but misrouted water channels. *J Am Soc Nephrol* 8:242, 1997.
26. Hochberg Z, van Lieburg A, Even L, et al. Autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin-2 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 82:686, 1997.
27. Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld L. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 37:1236, 1958.

Circulación renal y tasa de filtración glomerular

2

El aporte sanguíneo a los riñones por término medio es el 20% del volumen cardiaco. En términos de flujo por 100 g de peso, el flujo sanguíneo renal (FSR) es cuatro veces mayor que el flujo al hígado o al músculo en ejercicio, y ocho veces el flujo sanguíneo coronario.

La sangre entra en el riñón a través de las arterias renales y pasa a través de varias porciones (interlobar, arcuata, interlobular) antes de entrar en el glomérulo por la pared capilar, después abandona el glomérulo por las arteriolas eferentes y entra en los capilares posglomerulares. En la corteza, estos capilares discurren paralelos a los túbulos contiguos, aunque no necesariamente a los segmentos tubulares del mismo glomérulo¹. Además, las porciones de las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares entran en la médula y forman los capilares *vasa recta* (Fig. 2-1). La sangre regresa a la circulación a través de venas similares en nombre y localización a las arterias.

La circulación renal influye en la producción de orina de tres formas distintas:

1. La tasa de filtración glomerular es un determinante importante de la excreción de agua y solutos.
2. Los capilares peritubulares de la corteza devuelven el agua y los solutos reabsorbidos a la circulación sistémica y pueden modular el grado de reabsorción y secreción tubular proximal (véase Cap. 3).
3. Los capilares *vasa recta* de la médula devuelven el agua y la sal reabsorbidas a la circulación sistémica y participan en el mecanismo contracorriente, permitiendo la conservación de agua mediante la excreción de una orina hiperosmótica (véase Cap. 4).

En lo que queda de capítulo revisaremos la función glomerular, los factores responsables de la regulación de la tasa de filtración glomerular (TFG) y del flujo plasmático renal, y de los métodos clínicos utilizados para medir estos parámetros.

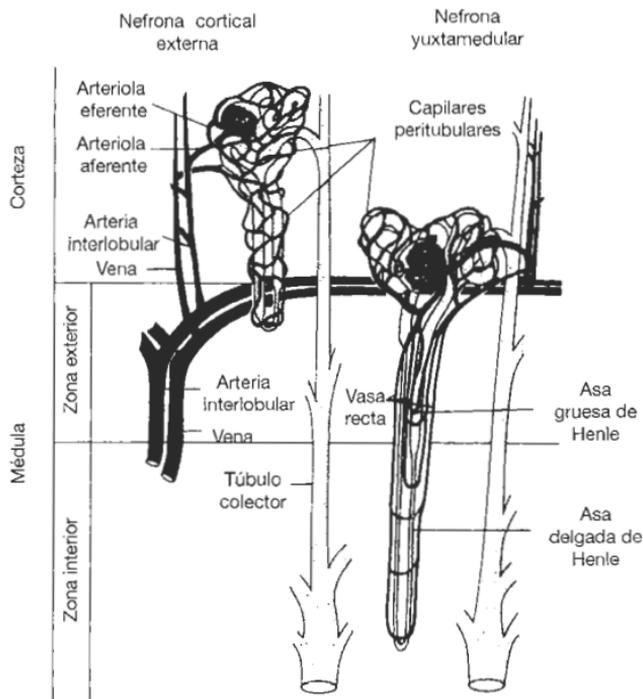


Figura 2-1. Comparación de la anatomía y la vascularización de las nefronas corticales exteriores y las yuxtamedulares. Obsérvese que las arteriolas eferentes de las nefronas yuxtamedulares no sólo forman capilares peritubulares alrededor de los túbulos contorneados sino que entran en la médula y forman los capilares *vasa recta*. (Adaptado de Pitts RF, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 3.ª ed. Copyright, 1974 por Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago. Utilizado con autorización.)

ANATOMÍA Y FUNCIÓN GLOMERULAR

El glomérulo está formado por una madeja de capilares que se interponen entre las arteriolas aferente y eferente. Cada glomérulo se encuentra rodeado de una cápsula de células epiteliales (cápsula de Bowman), que es una continuación tanto de las células epiteliales que rodean los capilares glomerulares como de las células del túbulo contorneado proximal (Fig. 2-2)². De este modo, la pared capilar glomerular, a través de la cual debe pasar el filtrado, consta de tres capas: la célula endotelial fenestrada, la *membrana basal glomerular* (MBG) y la célula epitelial. Las células epiteliales están unidas a la MBG mediante sencillos sistemas pediculados. Los poros entre los procesos pediculados (poros fisurados) están cerrados mediante una fina membrana denominada diafragma de fisuras, que funciona como una unión adhesiva modificada (Fig. 2-2)³.

La MBG es un producto fusionado de material de membrana basal producido por las células endoteliales y epiteliales del glomérulo^{4,5}. Realiza múltiples funciones, incluida la

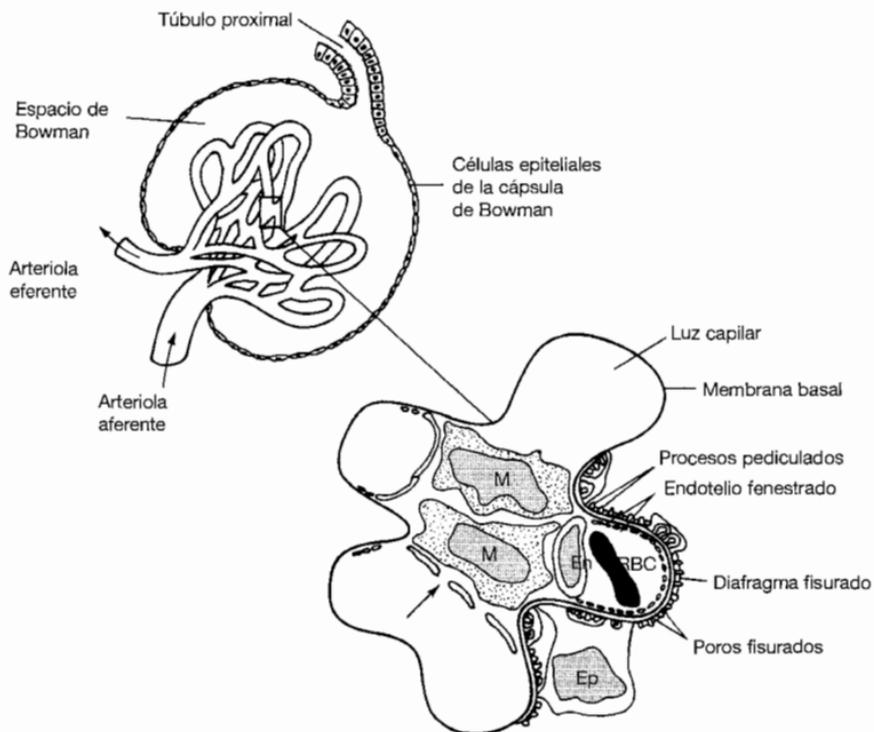


Figura 2-2. Anatomía del glomérulo. El dibujo inferior es un esquema de parte de una madeja de capilares con las células mesangiales (M) en el centro rodeadas por capilares. La pared capilar tiene tres capas compuestas por células endoteliales fenestradas (En), la membrana basal y las células epiteliales (Ep), que se unen a la membrana basal mediante sencillos procesos pediculados. Entre los procesos pediculados están los poros fisurados, que están cerrados por una fina membrana, el diafragma fisurado. La base glomerular rodea las asas capilares, pero la mayor parte del mesangio está separado de la luz capilar sólo por el endotelio fenestrado relativamente permeable (flecha). (Adaptado de Vander R, Fisiología Renal, 2.ª ed, McGraw-Hill, New York, 1980, y Latta H, en Manual de Fisiología, sec 8, Fisiología Renal, vol I, Orloff J, Berliner RW, Geiger R, eds, American Physiological Society, Washington, DC, 1973. Utilizado con autorización.)

del mantenimiento de la arquitectura glomerular normal, el anclaje de las células contiguas y además actúa como una barrera para la filtración de macromoléculas. Consta de los siguientes componentes principales⁴:

- Colágeno tipo IV, que forma cordones que proporcionan la superestructura básica de la MBG.
- Una variedad de sustancias que ocupan completamente los espacios entre los cordones, incluyendo la laminina, nidogén, y proteoglicanos⁶ heparán sulfato. La laminina y el nidogén forman un estrecho complejo, y una de sus principales funciones es la adhesión celular a la MBG. Sin embargo, los proteoglicanos aniónicos heparán sulfato son en su mayor parte responsables de la función de barrera para la filtración de macromoléculas aniónicas (véase más adelante).

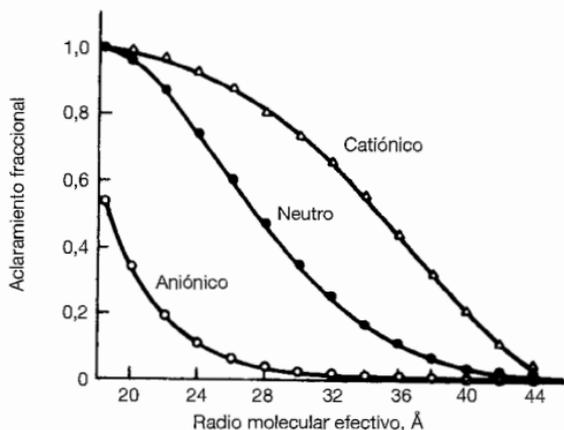
La alteración en el colágeno tipo IV es la responsable de la nefritis hereditaria (síndrome de Alport), que es una forma progresiva de enfermedad glomerular (al menos en varones) que se asocia con frecuencia con pérdida auditiva y alteraciones del cristalino. El defecto primario en casi todos los pacientes parece residir en el dominio no colagenoso del colágeno tipo IV, que implica al gen que codifica por la cadena α_5 que se localiza en el cromosoma X, el gen COL4A5^{7,8}. Las alteraciones en las cadenas α_3 y α_4 del colágeno tipo IV pueden también causar nefritis hereditaria, ya que las cadenas α_3 , α_4 y α_5 se asocian para formar un colágeno nuevo que se expresa en el glomérulo y en algunos otros tejidos⁹.

Barrera de filtración y excreción proteica

Una de las principales funciones del glomérulo es permitir la filtración de solutos pequeños (como el sodio y la urea) y el agua, mientras se restringe el paso de moléculas grandes (Fig. 2-3). Los solutos de mayor tamaño que la inulina (peso molecular 5.200) se filtran de forma libre. Por otra parte, la mioglobina (peso molecular 17.000) se filtra menos completamente que la inulina, mientras que la albúmina (peso molecular 69.000) se filtra sólo en menor grado. La filtración también se limita en los iones o fármacos que están ligados a la albúmina, como el 40% del calcio circulante.

Estas diferencias en la filtración de los solutos son importantes fisiológicamente. La libre filtración del sodio, potasio y urea, por ejemplo, permite al riñón mantener un estado estable por la excreción de la carga derivada del aporte dietético y del metabolismo endógeno. Por otra parte, la filtración restringida de las proteínas grandes evita el problema potencial de un balance de nitrógeno negativo, del desarrollo de hipoalbuminemia y de la infección debida a la pérdida de gammaglobulinas (IgG).

Figura 2-3. Aclaramientos fraccionales (la razón de filtración de una sustancia como la inulina que es filtrada libremente) de dextranos aniónicos, neutros y catiónicos, en función del radio molecular efectivo. Tanto el peso molecular como la carga son importantes determinantes de la filtración, los dextranos más pequeños y catiónicos son más fácilmente filtrados. Como referencia el radio molecular efectivo de la albúmina (la cual es aniónica al rango de pH fisiológico) es de 36 Å. (De Bohrer M.P., Baylis C., Humes H.D., et al, J. Clin Invest 1978; 61:72, utilizado con autorización de la American Society for Clinical Investigation.)



Selección por el tamaño

Como se detalla en la Figura 2-3, la MBG es selectiva tanto para el *tamaño* como para la *carga*; las moléculas más pequeñas y catiónicas tienen más probabilidades de ser filtradas. Tanto la MBG como los diafragmas fenestrados entre los procesos pediculados de las células epiteliales contribuyen a la selección del tamaño^{10,11}.

La limitación por el tamaño en la MBG se debe a los poros funcionales de los pequeños espacios entre los paquetes de cordones tupidos del colágeno¹² tipo IV. Además, los componentes celulares de la pared capilar glomerular son también determinantes importantes de la permeabilidad glomerular¹³. Esto se detalla en las siguientes observaciones:

- Las macromoléculas que pasan a través de la MBG a menudo se acumulan debajo de los diafragmas fenestrados en vez de pasar al espacio urinario.
- Los estudios *in vitro* de MBG aislada muestran que es mucho más permeable a las macromoléculas que en el glomérulo intacto. El efecto neto es que las células glomerulares pueden ser responsables de más del 90% de la barrera de filtración¹⁴.
- El aumento de filtración de proteínas en las enfermedades del glomérulo puede producirse principalmente en zonas de separación focal de los procesos pediculados¹⁵.
- Una mutación en los genes de la nefrina, la primera proteína específicamente localizada en los diafragmas fenestrados, produce un síndrome nefrótico congénito¹⁶.

La mayoría de los poros en la pared capilar glomerular son relativamente pequeños (radio medio alrededor de 42 Å)^{17*}. Estos restringen parcialmente la filtración de la albúmina (radio medio 36 Å), pero permiten el paso de solutos pequeños y agua¹⁸. Sin embargo, las células endoteliales no contribuyen a la selectividad por tamaño, ya que el endotelio fenestrado está relativamente abierto y no impide el paso de macromoléculas neutras hasta un radio mayor de 375 Å¹⁹. Sin embargo, estas células sí que contribuyen a la selectividad por su carga.

Hay también una segunda población, menos numerosa (menos del 0,5%) de poros mayores que permiten el paso de macromoléculas (incluyendo IgG), incluso de 70 Å¹⁸. En los sujetos normales, sin embargo, sólo una pequeña cantidad del filtrado pasa a través de estos poros.

Selectividad por carga. La carga molecular es el segundo mayor determinante de la filtración a través de la MBG^{10,11,20}. Como se ilustra en la Figura 2-3 los dextranos catiónicos y neutros se filtran en un mayor grado que los dextranos aniónicos sulfatos de similar tamaño molecular. Este efecto inhibitorio de la carga se debe en parte a la *repulsión electrostática* entre puntos aniónicos, tanto en el endotelio fenestrado como en la MBG.

* Los datos de la Figura 2-3 utilizan dextranos de diferentes tamaños. Sin embargo, los dextranos son largos y flexibles y puede subestimarse la impermeabilidad de macromoléculas voluminosas como la albúmina. Los estudios realizados con *ficoll*, que se comporta como una esfera sólida ideal, han descubierto que el radio del poro es de 42 Å¹⁷.

La carga negativa está principalmente compuesta por proteoglicanos* de heparán sulfato (que se producen por el epitelio glomerular y las células endoteliales)^{2,21}.

La albúmina es un polianión al rango de pH fisiológico. Como con el dextrano sulfato, la filtración de albúmina sólo es un 5% del dextrano neutro de similar radio molecular. Por tanto, la carga así como el tamaño limitan la filtración de albúmina. Sin embargo, la importancia de la selección por la carga puede no ser tan importante como se pensaba anteriormente^{23,24}.

Las infusiones de dextrano también han sido utilizadas en humanos para valorar la función normal, y para determinar los mecanismos del aumento de excreción de proteínas que típicamente se producen en las enfermedades glomerulares^{20,25}. Como se ilustra en la Figura 2-4, por ejemplo, hay un aumento del número de poros grandes, como se demuestra por la elevación selectiva en el aclaramiento de dextranos neutros mayores de 52 Å de diámetro. Los túneles y cavidades de la membrana basal glomerular parecen ser las vías de pérdida de proteínas²⁶.

El efecto neto de la pérdida de selectividad por tamaño se encuentra aumentado por la excreción de IgG (radio alrededor de 55 Å) y de albúmina²⁷. Este patrón ha sido demostrado en la mayoría de las enfermedades glomerulares, que incluyen la nefropatía membranosa, la enfermedad de cambios mínimos, la glomeruloesclerosis focal y la nefropatía diabética^{20,28,29}. En estas condiciones, sin embargo, el defecto de selección por tamaño puede explicar el aumento total en la excreción de albúmina en sólo la mitad de los casos, lo que sugiere un defecto concomitante de la selección por carga, que puede ser más notable en la enfermedad de cambios mínimos²⁵.

La Figura 2-4 también ilustra una diferencia clínica importante entre la filtración de proteínas grandes y la de solutos pequeños y agua. El aclaramiento reducido de moléculas pequeñas en la mayoría de los estados proteinúricos refleja una disminución en la superficie del área (debida a los pocos poros funcionantes), inducida por la enfermedad glomerular. Al mismo tiempo, existe un aumento del aclaramiento de proteínas grandes debido a un aumento en el número de poros grandes (que todavía representan una fracción muy pequeña del número total de poros) y quizás una pérdida parcial de la barrera por carga (que no afecta a la filtración de las moléculas más pequeñas).

Otras funciones

Las células glomerulares también tienen funciones sintéticas, fagocíticas y endocrinas. Las células epiteliales, por ejemplo, se piensa que son las responsables de la síntesis de la MBG y de la eliminación de las macromoléculas circulantes que son capaces de atravesar la MBG y entrar en el espacio subepitelial^{12,30}. Por otra parte, las células endoteliales regulan el tono vasomotor, en parte por la vía de liberación de prostaciclina, endotelina y ácido nitroso. También pueden desempeñar un papel importante en los trastor-

* Un compuesto aniónico diferente, la podocalixina, reviste las caras de los procesos pediculados de las células epiteliales y probablemente sea el responsable, de nuevo por repulsión electrostática, de mantener la separación entre procesos pediculados adyacentes²².

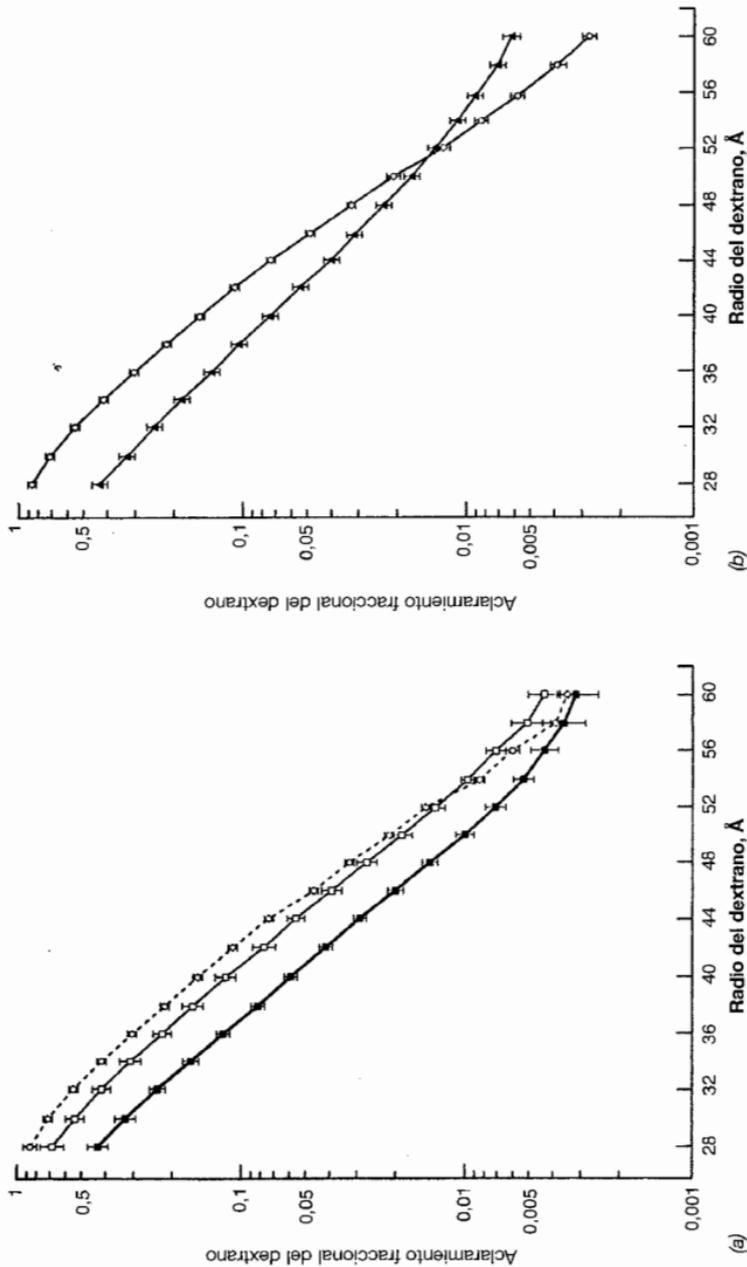


Figura 2-4. Perfiles del filtrado de dextrano en pacientes con proteinuria grave y síndrome nefrótico. El aclaramiento fraccional de 1 representa una filtración completa. (a) Perfiles en pacientes con enfermedad de cambios mínimos en fase nefrótica (cuadrados negros) y en fase de remisión (cuadrados claros) comparados con controles normales (círculos claros). Los pacientes en remisión son similares a los controles, pero durante la fase de actividad hay una reducción del aclaramiento de los dextranos de todos los tamaños. Por lo tanto, la proteinuria puede no ser debida fundamentalmente al defecto de selectividad por tamaño, lo que sugiere un papel principal de la pérdida de selección por carga. (b) Perfiles en pacientes con glomeruloesclerosis focal (triángulos), comparados con controles normales (círculos). Los pacientes tienen una disminución del aclaramiento de los dextranos de pequeño tamaño, pero un aumento del aclaramiento de dextranos con un radio por encima de 52 Å, que sugiere un aumento del número de poros grandes. (De Gueasca a, Hasimoto H, Sibley RK, et al, AM J Physiol 260: F728, 1991. Utilizado con autorización.)

nos inflamatorios que afectan al glomérulo por la expresión de moléculas de adhesión que facilitan el acúmulo de células inflamatorias³¹.

Sin embargo, el mesangio está compuesto por dos tipos diferentes de células. Una es la célula mesangial, que tiene microfilamentos similares a los de las células musculares lisas^{32,33}. Después de una lesión mesangial o despoblación de las células mesangiales existentes, las nuevas células mesangiales pueden originarse a partir de células que normalmente residen en el aparato yuxtaglomerular³⁴. Estas células no parecen ser macrófagos, o células musculares lisas o células endoteliales, o excretar renina.

Las células mesangiales intrínsecas pueden responder a la angiotensina II (que se produce localmente por las células endoteliales en la arteriola aferente) y pueden sintetizar prostaglandinas, algunas de las cuales desempeñan un papel importante en la regulación hemodinámica del glomérulo (véase más adelante y el Cap. 6)³⁵. Estas células también pueden estar implicadas en enfermedades glomerulares con mecanismo inmune. Pueden liberar varias citoquinas (incluyendo la interleucina-1, la interleucina-6, las quimocinas y el factor de crecimiento epidérmico) y proliferar en respuesta a las citoquinas (como el factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento epidérmico)^{33,36,37}. Estas acciones pueden contribuir a la hiper celularidad, a la expansión de la matriz mesangial y a la lesión glomerular que a menudo aparecen en estas enfermedades.

El segundo tipo celular en el mesangio lo componen los macrófagos circulantes y los monocitos, que se mueven dentro y fuera del mesangio. Estas células pueden tener una función principalmente fagocítica, al eliminar aquellas macromoléculas que entran en la pared capilar pero que son incapaces de cruzar la membrana basal y entrar dentro del espacio urinario. También pueden contribuir a la inflamación local en las enfermedades glomerulares de mecanismo inmune³⁸. Puede producirse la entrada de macromoléculas dentro y la consiguiente eliminación desde el mesangio, ya que la mayoría de los mesangios están separados de la luz capilar sólo por un endotelio fenestrado relativamente permeable, y no por membrana basal (véase Fig. 2-2).

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Aunque la fisiología de estas hormonas que afectan de forma importante la función renal se trata en el capítulo 6, la angiotensina II desempeña un papel central en la regulación de la tasa de filtración glomerular, por eso ahora puede ser útil revisar el sistema renina-angiotensina.

La *arteriola aferente* de cada glomérulo contiene células especializadas, denominadas células yuxtaglomerulares (véase Fig. 1-4). Estas células sintetizan el precursor prorenina que se divide en la renina, que es la enzima proteolíticamente activa. La renina activa es almacenada y liberada desde gránulos secretores^{39,40*}. Las células más proximales de las

* La prorenina también se secreta a la circulación sistémica, suponiendo del 50% al 90% de la renina circulante⁴⁰. El papel fisiológico de la prorenina se desconoce, ya que ésta no tiene efecto directo en la hemodinámica sistémica, y no parece que se convierta en renina activa en la circulación sistémica⁴². Sin embargo existen pruebas de que el útero también secreta renina y prorenina, y que esta última puede desempeñar un papel local en la regulación de la función uterina, particularmente durante el embarazo. 43

arterias interlobulares pueden también ser reclutadas para la liberación de renina cuando el estímulo sea prolongado⁴¹.

La hipoperfusión renal, producida por hipotensión o por depleción de volumen, y el aumento de la actividad simpática son los principales estímulos fisiológicos para la secreción de renina (Fig. 2-5). Hay un gradiente de respuesta de acuerdo con la localización de los glomérulos: se libera más renina en los glomérulos corticales externos (o superficiales), y es menor la respuesta observada en la corteza media y mucho menor la secretada en los glomérulos yuxtamedulares⁴⁴. Este modelo parece reflejar los cambios en la presión de perfusión glomerular: los glomérulos yuxtamedulares están más próximos a las arterias interlobulares (Fig. 2-1), mientras que los glomérulos corticales externos están más alejados y perfundidos a más baja presión. Se desconoce el significado fisiológico de estas observaciones.

La renina inicia una secuencia de pasos que comienzan con la escisión del deca péptido angiotensina I desde el sustrato de la renina (angiotensinógeno), una α_2 globulina producida en el hígado (y otros órganos, incluyendo el riñón)^{45,46}. La angiotensina I después se convierte en el octapéptido angiotensina II. Esta reacción está catalizada por una enzima denominada enzima convertidora de la angiotensina (ECA), localizada en el pulmón, la membrana luminal de las células endoteliales vasculares, el propio glomérulo y otros órganos.

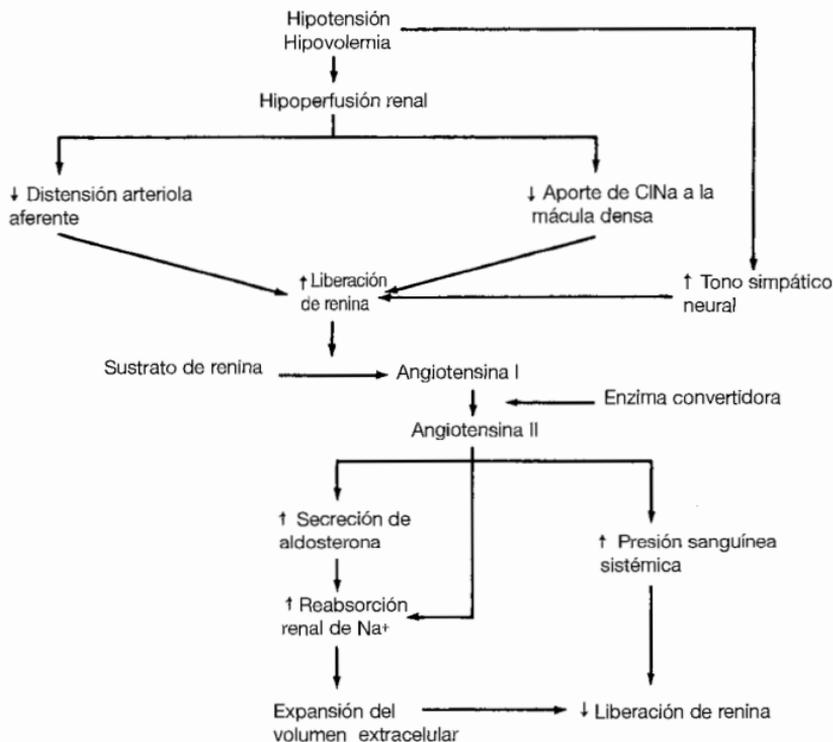


Figura 2-5. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Sistemas locales de renina-angiotensina

La concentración de la ECA es altísima en el pulmón, y esto ha llevado a pensar que la mayor parte de la formación de angiotensina II se genera en la circulación pulmonar. En la actualidad esto está confirmado; sin embargo, ya que existen sistemas *extrarrenales* de renina-angiotensina, la angiotensina II puede ser sintetizada en una variedad de sitios, que incluyen el riñón, el endotelio vascular, las glándulas adrenales y el cerebro^{45,47,49}. Estos sistemas extrarrenales pueden corresponder a los niveles plasmáticos persistentes, aunque bajos, de angiotensina II en los sujetos anéfricos⁵⁰.

Esto hace presumir que la producción local de angiotensina II es importante para la regulación de los procesos locales. La depleción de volumen, por ejemplo, provoca un incremento en la expresión de ácido ribonucleico mensajero, tanto para la renina (en el glomérulo), como para la angiotensina (en el túbulo proximal)⁵¹. La activación del sistema local de renina puede estar mediado por factores locales como las prostaglandinas, el óxido nítrico y la endotelina⁴⁹.

El túbulo proximal también contiene ECA y receptores de angiotensina II, lo cual sugiere que puede producirse localmente angiotensina II y estimular la reabsorción de Na⁺⁵². La observación de que la concentración de angiotensina II en el capilar peritubular y en el túbulo proximal es casi 1.000 veces mayor que en la circulación sistémica se relaciona con la posibilidad de un efecto local⁵³. Esto puede alcanzarse sin la suficiente liberación de renina a la circulación como para producir una vasoconstricción sistémica.

Una consecuencia clínica de estas observaciones es que la medición de la actividad de renina plasmática o la concentración de angiotensina II puede ser una estimación errónea de la actividad tisular de este sistema. En algunos pacientes con hipertensión esencial, por ejemplo, la angiotensina II parece ser la responsable de la vasoconstricción renal y de la retención de sodio continua, incluso cuando los niveles plasmáticos de renina y angiotensina II son similares a los de los hipertensos con perfusión renal normal⁵⁴. Estos hallazgos sugieren un aumento selectivo en la actividad del sistema renina-angiotensina *intrarrenal*; se desconoce este mecanismo. Puede producirse una activación selectiva similar del sistema renina-angiotensina en la insuficiencia cardíaca congestiva estable⁴⁶.

La producción local de angiotensina II también puede producirse en el endotelio vascular, donde ésta tiene un papel importante en la regulación del tono vascular y posiblemente en el desarrollo de hipertensión^{45,5}. La depleción de volumen aumenta los niveles del mensajero de angiotensinógeno (RNAm) en el músculo liso aórtico. Si esto provoca un aumento de la liberación de angiotensinógeno, entonces tanto la renina producida localmente como la sistémica podrían iniciar la formación secuencial de angiotensina I y, por la acción de la enzima convertidora endotelial, de angiotensina II.

Estos efectos locales podrían explicar por qué los inhibidores de la ECA son agentes antihipertensivos muy útiles, incluso en pacientes con actividad de renina plasmática baja y niveles circulatorios bajos de angiotensina II^{47,55}. Aunque los hallazgos en el hombre son sólo indirectos, se ha demostrado de manera más concluyente la importancia potencial de los sistemas renina-angiotensina en la génesis de la hipertensión en aquellos experimentos de laboratorio donde el gen de la renina del ratón se insertó en ratas. La presencia de este gen extra para la renina produjo una hipertensión severa que fue

en gran parte corregida por un inhibidor de la ECA o por un antagonista del receptor de la angiotensina II⁵⁷. A pesar del hallazgo de la hipertensión mediada por angiotensina, la actividad de renina plasmática, el nivel plasmático de angiotensina II y el contenido renal de renina estaban todos normales, mientras el contenido adrenal de renina y la generación vascular de angiotensina estaban notablemente elevados^{57,58}. De este modo, la elevación de la presión en la sangre en esta forma de hipertensión con la renina baja (en el plasma) estaba mediada por la liberación local de renina en la glándula adrenal, y tal vez en el endotelio vascular.

Acciones de la angiotensina II

La angiotensina II tiene dos efectos sistémicos principales: la vasoconstricción sistémica y la retención de agua y sodio. Estas dos acciones tienden a revertir la hipovolemia o la hipotensión, que generalmente es la responsable de la estimulación de la secreción de renina (Fig. 2-5)^{59,60}.

Los efectos de la angiotensina II están mediados por la unión a los receptores específicos de la angiotensina II: AT₁ y AT₂⁶¹. Las acciones vascular y tubulorrenal están principalmente mediadas por los receptores AT₁^{61,62}. Se conocen menos los efectos de los receptores AT₂; pueden contribuir a las acciones tubulares de la angiotensina II y a la regulación de la proliferación celular en la pared arterial^{61,63,64}.

Retención renal de sodio y agua. La angiotensina II facilita la retención renal de ClNa y H₂O, y por lo tanto la expansión del volumen plasmático. Esto sucede al menos por dos mecanismos: por la estimulación directa de la reabsorción de Na⁺ en el túbulo proximal más cercano^{60,65,66} y por una secreción aumentada de aldosterona desde la corteza adrenal, que aumenta el transporte de Na⁺ en el túbulo colector cortical. Tanto la angiotensina II sistémica como la angiotensina II generada dentro de la glándula adrenal contribuyen a la estimulación de la liberación de aldosterona (véase Cap. 6)⁵¹.

El efecto proximal de la angiotensina II parece resultar, al menos en parte, de la activación del contratransporte Na⁺-H⁺ en la membrana luminal. Este aumento del intercambiador de Na⁺-H⁺ puede estar mediado por dos vías dependientes de la angiotensina II (véanse Figuras 6-1 y 6-2): la estimulación de una proteína G inhibitoria que disminuye la generación de AMP cíclico, por eso minimiza el efecto supresor normal del AMP cíclico sobre el intercambiador de Na⁺-H⁺⁶⁷, y en menor grado, la estimulación del ciclo del fosfatidilinositol, que produce la generación de proteinquinasa C⁶⁸.

Los estudios que utilizan un antagonista del receptor AT altamente específico sugieren que la angiotensina II puede ser la responsable incluso del 40% al 50% de la reabsorción de Na⁺ y el H₂O en el segmento inicial S₁ del túbulo proximal^{64,70}. Los receptores AT₂ también parecen contribuir a esta respuesta⁶⁴. Hay un efecto mucho menor en la parte más distal del túbulo proximal, donde hay algunos receptores más de angiotensina II.

Vasoconstricción sistémica. La angiotensina II produce vasoconstricción arteriolar que, al elevar la resistencia vascular sistémica, aumenta la presión sanguínea sistémica.

Además de una acción directa de la angiotensina II sobre el músculo liso vascular (que está mediado principalmente por la generación de la proteína quinasa C^{71}), las observaciones experimentales sugieren que la sensibilidad aumentada y la liberación facilitada de norepinefrina pueden también contribuir^{72,73}. Sin embargo, la posibilidad de aplicar la relación angiotensina II- norepinefrina en humanos es dudosa; puede ser que sólo los niveles altos de angiotensina II, como los que se comprueban en la insuficiencia cardíaca congestiva avanzada, sean suficientes para estimular la liberación de norepinefrina⁷⁴.

El efecto final es que la angiotensina II desempeña un *papel importante en el mantenimiento de la presión sanguínea* en todas las circunstancias en las que la secreción de renina está aumentada y los niveles de angiotensina II circulante sean altos. Esto es cierto en la hipertensión asociada a la estenosis de la arteria renal (donde la isquemia renal estimula la liberación de renina), así como en los estados normotensivos asociados a la depleción del volumen circulante eficaz*, como son la verdadera depleción de volumen, la insuficiencia cardíaca o la cirrosis hepática^{75,77}. Como ejemplo, la administración de un inhibidor de la angiotensina II a un paciente normotenso con cirrosis hepática puede disminuir la presión sanguínea en más de 25 mm de Hg, y producir posiblemente una hipotensión sintomática⁷⁷.

La acción vascular de la angiotensina II implica un aumento del metabolismo del fosfatidilinositol (véase Fig. 6-2), más que la generación de AMP cíclico, como en el túbulo proximal⁷⁸. La posterior formación de diacilglicerol produce la liberación de ácido araquidónico, que puede entonces convertirse en prostaglandinas o, por vía de la lipooxigenasa, en metabolitos de ácido hidroxieicotetraico⁷⁹. Los compuestos finales participan parcialmente en la vasoconstricción mediada por la angiotensina II (así como la liberación de aldosterona)⁷⁹, mientras que las prostaglandinas vasodilatadoras tienden a minimizar el aumento en la resistencia vascular.

Regulación de la tasa de filtración glomerular (TFG). Además de la influencia en la hemodinámica sistémica, la angiotensina II desempeña un papel importante en la regulación de la TFG y del flujo sanguíneo renal⁶⁰. Aunque las implicaciones clínicas de estos efectos se tratarán más adelante, resulta de ayuda una revisión breve en este momento. La angiotensina II puede afectar al flujo sanguíneo renal y la TFG mediante la constricción de las arteriolas aferente y eferente y las arterias interlobulares⁸⁰⁻⁸². Estas respuestas pueden ser mediadas, al menos en parte, por la producción local del tromboxano A_2 ⁻⁸³.

Aunque tanto la arteriola aferente como la eferente están vasoconstrañidas, la arteriola eferente tiene un diámetro basal menor; como resultado, el aumento de la resistencia en la arteriola eferente puede ser más de tres veces mayor que en la arteriola aferente^{84**}. El efecto final es una reducción en el flujo sanguíneo renal (debido al aumento en la resistencia vascular renal) y una elevación de la presión hidráulica en el capilar glomerular (P_{CG}),

* El concepto de depleción de volumen efectivo circulante se define en el Capítulo 8.

** La desigualdad entre los efectos aferente y eferente de la angiotensina II puede estar en efecto relacionada con los diferentes mecanismos de constricción. Los canales bloqueantes del calcio suprimen la respuesta aferente, mientras que producen un efecto pequeño o nulo en el aumento del tono eferente.

que tiende a *mantener la TFG* cuando el sistema renina-angiotensina se activa por una caída en la presión sistémica.

La probabilidad de una excesiva vasoconstricción se minimiza porque la angiotensina II también estimula la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras desde los glomérulos⁸⁶. La importancia de esta respuesta puede comprobarse al bloquear el aumento de la síntesis de prostaglandinas con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En este contexto, una dieta baja en sodio produce una isquemia renal más marcada, debido al descenso de la perfusión, y una reducción sustancial de la TFG (véase Fig. 2-10, más adelante)⁸⁷. De forma similar, el grado de vasoconstricción *sistémica* puede minimizarse también tras la liberación local de prostaciclina inducida por la angiotensina II⁸⁸.

La angiotensina II tiene otros dos efectos que pueden influir en la TFG. En primer lugar, contrae el mesangio glomerular a altas concentraciones, por lo que disminuye la superficie del área disponible para la filtración. En segundo lugar, la angiotensina II sensibiliza a la arteriola aferente a la señal constrictora del *feedback* tubuloglomerular (véase *feedback* tubuloglomerular más adelante)⁶⁰.

El resultado final es que la angiotensina II tiene efectos contrarios en la regulación de la TFG: el aumento de la P_g tenderá a aumentar la filtración, mientras que la reducción en el flujo sanguíneo renal y la contracción mesangial tenderán a reducir la filtración. El resultado es variable en condiciones diferentes, aunque la forma en que ocurre esto no se conoce totalmente. Cuando la presión de perfusión renal está reducida, como en la estenosis de la arteria renal, la angiotensina II actúa para mantener la TFG, y la administración de un inhibidor de la ECA puede producir un fracaso renal agudo. Sin embargo, la TFG puede reducirse por medio de la angiotensina II en la hipertensión y en la insuficiencia cardiaca congestiva^{80,89}.

Control de la secreción de renina

En los sujetos normales, el principal determinante de la secreción de renina es el aporte de Na^+ : un aporte alto expande el volumen extracelular y disminuye la liberación de renina, mientras que un aporte bajo (o pérdida de fluidos desde cualquier punto) produce una reducción del volumen extracelular y la estimulación de la secreción de renina. Los aumentos bruscos en la secreción de renina, como en la depleción de volumen, reflejan fundamentalmente la liberación de renina preformada desde los gránulos secretores⁴⁰. Los estímulos más crónicos producen un aumento de síntesis de nuevas prorenina y renina⁴⁰.

Los cambios asociados a la producción de angiotensina II y aldosterona inducida por la renina permiten entonces al Na^+ ser excretado con la expansión de volumen retenido con la depleción de volumen. La angiotensina II producida dentro del riñón probablemente desempeña un papel de cooperador en esta respuesta, como demuestra el aumento del RNAm, tanto de la renina como del sustrato de angiotensina, en la corteza renal que sigue a una dieta baja en sodio⁹⁰.

Estos cambios en el volumen se aprecian fundamentalmente en tres puntos y producen la activación de efectores que controlan la secreción de renina (Fig. 2-5)³⁹.

(1) barorreceptores (o receptores de distensión) en la pared de la arteriola aferente⁹¹; (2) los barorreceptores cardíacos y arteriales, que regulan la actividad neural simpática y el nivel de catecolaminas circulantes, que estimulan la secreción de renina por la vía de los receptores adrenérgicos β_1 ^{92,93}, y (3) las células de la mácula densa y del principio del túbulo distal (véase Fig. 1-4), que parecen ser estimuladas por la reducción en el aporte de cloro, especialmente por la concentración de Cl^- en el fluido administrado a este nivel^{94,95}.

Barorreceptores. Los barorreceptores responden a los cambios en la distensión de la pared de la arteriola aferente. Las alteraciones posteriores a la liberación de renina parecen estar mediadas por el aumento en la entrada de calcio dentro de las células cuando la presión de perfusión renal está aumentada⁹⁶, y por la liberación local de prostanoïdes, especialmente prostaciclina, cuando la presión de perfusión renal está disminuida^{92,97,98}.

Mácula densa. La dependencia de la mácula densa del Cl^- está relacionada con las características del cotransportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la membrana luminal de la porción ascendente gruesa y en la mácula densa, que facilita la entrada de estos iones dentro de la célula (véase Fig. 4-2)^{94,99,100}. La actividad de este transportador está estimulada al máximo por concentraciones bajas de Na^+ y K^+ , pero está regulada dentro del rango fisiológico por alteraciones de la concentración de Cl^- (véase Fig. 4-3)⁹⁴. Como ejemplo, la disminución de la reabsorción proximal de ClNa que se ve con la expansión de volumen aumentará la concentración de Cl^- en la mácula densa, por lo cual se reduce la secreción de renina. En comparación, la administración de Na^+ con otros aniones (bicarbonato, acetato) tiene poco efecto, puesto que la concentración de Cl^- del líquido tubular no se verá aumentada^{94,95}.

La importancia del cotransporte de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la mácula densa puede explicar la capacidad de los diuréticos de asa para aumentar específicamente la liberación de renina. Aunque cualquier diurético puede aumentar la liberación de renina induciendo la depleción de volumen, los diuréticos de asa inhiben directamente el transportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ (véase Cap. 15); como resultado, se reabsorbe menos Cl^- , con lo que se estimula la secreción de renina^{94,101}. Por otra parte, los diuréticos tipo tiazidas inhiben principalmente el cotransporte $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ en el túbulo distal y en el segmento conector; no afectan directamente a la mácula densa ni a la liberación de renina¹⁰¹.

Dos factores pueden contribuir al mecanismo por el cual la mácula densa afecta a la secreción de renina: adenosina y PGE_2 ^{-92,96,102,103}. Como ejemplo, la adenosina puede actuar como mediadora al menos en parte de la supresión de la secreción de renina que se aumenta con la llegada de ClNa a la mácula densa^{102,103}. La adenosina requerida para mediar esta respuesta puede derivarse de la ruptura de la adenosina trifosfato (ATP), que se produce como el aumento en el aporte que lleva a la reabsorción local aumentada de ClNa . Por otra parte, el aumento de la liberación de renina que se produce cuando el aporte de ClNa disminuye (como en los estados hipovolémicos) puede ser mediado por la producción aumentada de PGE_2 ^{-97,104}. Este efecto puede ser asociado a la actividad aumentada de COX-2 (una isoforma de la ciclooxigenasa) en las células epiteliales localizadas cerca de la mácula densa¹⁰⁵.

La interacción entre el sistema renina-angiotensina y las prostaglandinas puede parecer confusa, ya que cada uno estimula la secreción del otro^{86,87,92,98} e inducen acciones vasculares opuestas-vasoconstricción con la angiotensina y vasodilatación con la mayor parte de las prostaglandinas. Sin embargo, la angiotensina II es un vasoconstrictor sistémico, mientras que las prostaglandinas actúan localmente, porque son rápidamente metabolizadas cuando entran en la circulación sistémica. Así, el efecto neto de la secreción renal simultánea de angiotensina II y prostaglandinas es que la angiotensina II puede producir vasoconstricción sistémica y elevar la presión sanguínea, mientras las prostaglandinas minimizan el grado de vasoconstricción renal, por lo que mantienen el flujo sanguíneo renal y la TFG⁸⁷.

Las contribuciones de los tres principales factores que regulan la renina pueden apreciarse en la respuesta a la hipovolemia (véase Cap. 8). La disminución del volumen inicialmente baja la presión sanguínea, que disminuye la dilatación en la arteriola aferente, aumenta la actividad simpática y reduce el aporte de CINA a la mácula densa (en parte por aumentar la reabsorción proximal)⁹⁴. Cada uno de estos cambios facilita la secreción de renina. Esta respuesta puede ser abolida en su mayor parte por la inhibición de sus mediadores con una combinación de indometacina (que inhibe la síntesis de prostaglandinas) y propanolol (un β -bloqueante adrenérgico)¹⁰⁶.

Por otra parte, la liberación de renina está disminuida por la expansión de volumen (como con una ingesta alta de Na^+). Además de invertir la secuencia anterior, el péptido atrial natriurético también puede contribuir directamente deteriorando la secreción tanto de renina como de aldosterona¹⁰⁷.

DETERMINANTES DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

El paso inicial de la formación de orina es la separación de un ultrafiltrado de plasma a través de la pared del capilar glomerular. Como con otros capilares, el movimiento del líquido a través del glomérulo se rige por las Leyes de Starling, es proporcional a la permeabilidad de la membrana y al equilibrio entre los gradientes de presión hidráulica y oncótica (véase Cap. 7):

$$\begin{aligned} \text{TFG} &= \text{LpS} (\Delta \text{ presión hidráulica} - \Delta \text{ presión oncótica}) \\ &= \text{LpS} [(P_{\text{gc}} - P_{\text{bs}}) - s (\pi_{\text{p}} - \pi_{\text{bs}})] \end{aligned} \quad (2-1)$$

Lp es la unidad de permeabilidad (o porosidad) de la pared capilar, S es el área de superficie capacitada para la filtración, P_{gc} y P_{bs} son las presiones hidráulicas en el capilar glomerular y en el espacio de Bowman, π_{p} y π_{bs} son las presiones oncóticas en el plasma que entra al glomérulo y al espacio de Bowman, y s representa el coeficiente de reflexión de las proteínas a través de la pared del capilar con valores que varían desde 0 si es completamente permeable, a 1 si es completamente impermeable). Puesto que el filtrado está principalmente libre de proteínas, π_{bs} es 0 y s es 1. De este modo:

$$\text{TFG} = \text{LpS} (P_{\text{gc}} - P_{\text{bs}} - \pi_{\text{p}}) \quad (2-2)$$

La TFG en adultos normales es aproximadamente de 95 ± 20 ml/min en mujeres y 120 ± 25 ml/min en hombres¹⁰⁸. Este grado de filtración es más de 1.000 veces mayor que el de los capilares musculares. Dos factores justifican esta diferencia: (1) la LpS de los glomérulos es de 50 a 100 veces la de un capilar muscular, y (2) la presión hidráulica del capilar y por lo tanto, el principal gradiente a favor de la filtración ($P_{gc} - P_{bs} - \pi_p$), es mucho mayor en el capilar del glomérulo que en del músculo (Tabla 2-1)¹⁰⁹⁻¹¹¹. Aunque casi todos los electrolitos y el agua filtrados se reabsorben, se requiere una TFG más alta para permitir la filtración y la excreción posterior de una diversidad de productos metabólicos de desecho, como urea y creatinina (véase más abajo).

Equilibrio de filtración

Pueden producirse cambios en la TFG por alteraciones en cualquiera de los factores en Eq. (2-2) o en la tasa de flujo plasmático renal (FPR). Antes de comentar los mecanismos por los que se regulan estas fuerzas hemodinámicas, es importante revisar primero cómo cambian mientras el fluido corre por el glomérulo. Estudios de laboratorio con ratas y monos han demostrado que las presiones hidráulicas en el glomérulo y en el espacio de Bowman permanecen relativamente constantes; la presión oncótica capilar, sin embargo, se eleva progresivamente debido a la filtración de líquido sin proteínas.

El resultado final de estos cambios se representa en la Figura 2-6¹¹⁰⁻¹¹². El gradiente a favor de la filtración tiene por término medio un valor de 13 mm de Hg en la arteriola aferente, pero desciende a cero antes de la arteriola eferente debido a la elevación en plasma de la presión oncótica (de 23 mm de Hg a 35 mm de Hg).

Tabla 2-1 Valores aproximados para las Leyes de Starling en el músculo y en el glomérulo^a

| | Músculo esquelético (humano) | Glomérulo (en el mono) | |
|--|------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| | | Arteriola aferente | Arteriola eferente |
| Presión hidráulica | | | |
| Capilar | 17,3 | 46 | 45 |
| Intersticio | -3,0 | 10 | 10 |
| Gradiente medio | 20,3 | 36 | 35 |
| Presión oncótica | | | |
| Capilar | 28 | 23 | 35 ^b |
| Intersticio | 8 | 0 | 0 |
| Gradiente medio | 20 | 23 | 35 |
| Gradiente neto a favor de la filtración | +0,3 | +13 | 0 |
| ($\Delta P - \Delta p$) | | | |
| + = filtración | | | |
| - = absorción | | | |
| | | (Media = +6 mm de Hg) | |

^a Las unidades son mm de Hg. Los valores son de las referencias 109 y 110.

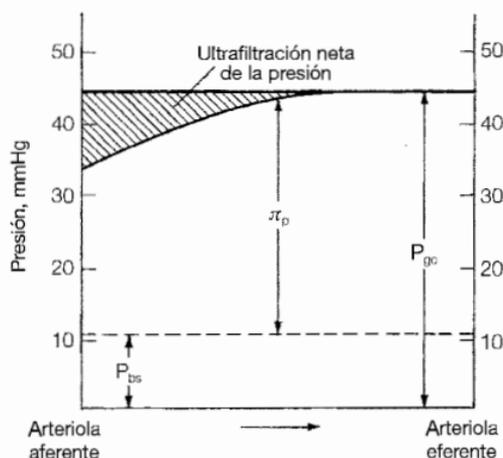
^b La presión oncótica capilar aumenta en el glomérulo debido a la filtración de un fluido relativamente libre de proteínas.

Este fenómeno se denomina *equilibrio de filtración* y, en el mono, tiene lugar después de la filtración del 20% del FPR, una fracción de filtración similar a la registrada en el hombre* (donde los valores normales aproximados para la TFG y el registrado FPR son 125 y 625 ml/min, respectivamente). Una nueva filtración *con el mismo FPR* no puede darse, p. ej., la TFG no puede sobrepasar el 20% del FPR, sin un incremento en la P_{gc} o una reducción en π_p .

La presencia del equilibrio de filtración también significa que el FPR llega a ser un determinante importante de la TFG^{111,114}. Si, por ejemplo, el FPR se disminuye sin alteración en la P_{gc} , entonces el equilibrio de filtración todavía se alcanzará después de la filtración del 20% del FPR. Así, la *TFG caerá en proporción al decremento del FPR*, así que una reducción del 15% en el FPR inducirá un descenso del 15% en la TFG. A la inversa, una elevación del 15% en el FPR llevará a una elevación del 15% en la TFG.

Es importante observar que la presión oncótica del fluido que abandona la arteriola eferente y entra en el capilar peritubular está determinada tanto por la concentración de proteínas del plasma que entra en el glomérulo, como por el grado en el que las proteínas plasmáticas son concentradas debido a la eliminación del filtrado libre de proteínas, es decir, por la fracción de filtración TFG/FPR. Como veremos, la fracción de filtración y la presión oncótica del capilar peritubular son determinantes importantes de la reabsorción tubular proximal de sodio y agua (véase pág. 84).

Figura 2-6. Representación de las fuerzas hemodinámicas en toda la longitud del capilar glomerular del mono. La línea punteada representa la presión hidráulica en el espacio de Bowman, P_{bs} . La presión oncótica plasmática se añade a ésta, de manera que la línea densa central representa la suma de las fuerzas que retrasan la filtración: $P_{bs} + \pi_p$. La línea densa superior representa la presión hidrostática glomerular (P_{gc}) y el área sombreada representa el gradiente neto a favor de filtración, $P_{gc} - P_{bs} - \pi_p$, que es +13 mm de Hg en la arteriola aferente. Como consecuencia de la ultrafiltración de un fluido libre de proteínas, π_p aumenta hasta que el gradiente de filtración se anula y la filtración cesa. Esto contrasta con los capilares musculares, donde la filtración está limitada por un descenso en la presión hidráulica capilar. (Adaptado de Maddox DA, Deen WM, Brenner BM, *Kidney Int* 5:271, 1974, y Deen WM, Robertson CR, Brenner BM, *Am J Physiol* 223:1178, 1972. Utilizado con autorización de *Kidney International*.)



* La posibilidad de aplicación de este modelo de filtración glomerular en humanos es especulativa, ya que sólo se dispone de una información restringida¹¹². Los estudios con glomérulos obtenidos de cadáveres han revelado que la permeabilidad neta del glomérulo humano es más alta que en la mayoría de los animales¹¹³. Por consiguiente, el gradiente neto a favor de la filtración tiene que ser sólo de alrededor de 4 mm de Hg, contra los 6 mm de Hg en el mono, como en la Tabla 2-1.

Presión hidráulica capilar y resistencia arteriolar

Los capilares glomerulares están especialmente colocados entre dos arteriolas. Por consiguiente, la P_{gc} está determinada por tres factores: la presión aórtica, la resistencia en la arteriola aferente y la resistencia en la arteriola eferente. La capacidad de regular las resistencias arteriolares permite la *rápida regulación de la TFG a través de cambios en la P_{gc}* . La constricción de la arteriola *aferente*, por ejemplo, reduce tanto la P_{gc} como la TFG, ya que se transmite menos presión sistémica al glomérulo; por otra parte, la dilatación de la arteriola aferente aumenta estos dos parámetros (Fig. 2-7). En comparación, la constricción de la arteriola *eferente* retrasa el movimiento del fluido desde el glomérulo a la arteriola eferente, incrementando la P_{gc} y la TFG; la dilatación de la arteriola eferente facilita la entrada a la arteriola eferente, disminuyendo estos dos parámetros (Fig. 2-7).

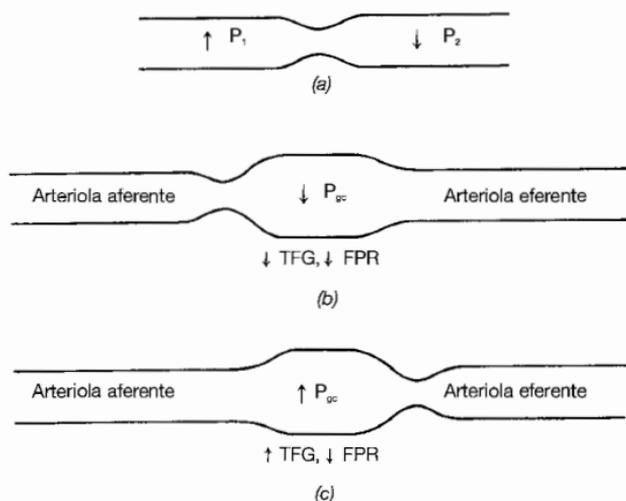


Figura 2-7. Relación entre la resistencia arteriolar, la TFG y el FPR. (a) Si el flujo es constante, la constricción de un vaso produce un aumento de la presión proximal (P_1) y una caída distalmente (P_2). (b) La constricción de la arteriola aferente reduce la P_{gc} y la TFG. (c) Por otra parte, la constricción de la arteriola eferente tiende a incrementar la P_{gc} y la TFG. Puesto que la constricción de cada arteriola también aumenta la resistencia vascular renal, el FPR caerá tanto en (b) como en (c). La vasodilatación arteriolar tiene efectos opuestos. Por ejemplo, la disminución del tono de la arteriola eferente (como con un inhibidor de la ECA, que reduce la formación de angiotensina II) bajará la P_{gc} .

El tono arteriolar también afecta al FPR. En el riñón, la resistencia al flujo a través de las arteriolas constituye el 85% de la resistencia vascular renal, y el restante 15% viene de los capilares peritubulares y las venas renales¹¹⁵. La relación entre el FPR, el ΔP a través de la circulación renal y la resistencia vascular renal puede expresarse en la siguiente ecuación:

$$\text{FPR} = \frac{\text{presión aórtica} - \text{presión venosa renal}}{\text{Resistencia vascular renal}} \quad (2-3)$$

Esta relación muestra que un aumento en el tono en cualquiera de los extremos del glomérulo elevará la resistencia renal total y reducirá el FPR. Así, la TFG y el FPR están regulados *en paralelo* en la arteriola aferente, p. ej., la constricción disminuye ambos, e *inversamente* en la arteriola eferente, p. ej., la constricción reduce el FPR pero puede aumentar la P_{gc} y la TFG. Por consiguiente, las alteraciones en el tono arteriolar eferente (pero no en el aferente) afectan a la relación de la TFG con el FPR (es decir, la fracción de filtración), ya que estos parámetros tienden a cambiar en direcciones opuestas.

Los efectos opuestos del tono de la arteriola eferente en la P_{gc} y en el FPR también significan que la relación directa entre esta resistencia y la TFG (Fig. 2-7) debe modificarse, puesto que el FPR es un determinante independiente de la TFG. Aunque la constricción de la arteriola eferente aumenta la P_{gc} , la elevación concomitante de la resistencia vascular renal reducirá el FPR, que tenderá a bajar la TFG. Dependiendo de la magnitud de la constricción eferente, el efecto neto puede ser un aumento, una ausencia de cambio o, si el FPR es lo suficientemente reducido, incluso una caída de la TFG.

La resistencia arteriolar está en parte bajo control miogénico intrínseco, pero también puede estar influenciada por otros factores, que incluyen la angiotensina II, norepinefrina, prostaglandinas renales, péptido atrial natriurético, endotelina y el *feedback* tubuloglomerular (véase más adelante).

Papel de otras leyes de Starling

Los otros determinantes de la filtración glomerular en Eq. (2-2) son mucho menos importantes en la regulación fisiológica de la TFG. Por ejemplo, la permeabilidad de la pared capilar glomerular permanece relativamente constante en la mayoría de las condiciones normales^{110,111}. Además, *los pequeños cambios en la permeabilidad neta no afectarán a la TFG*, ya que la obtención del equilibrio de filtración significa que es el aumento en la presión oncótica capilar, no la permeabilidad, lo que limita la filtración de los pequeños solutos y el agua¹¹¹. Varias hormonas, incluida la angiotensina II, la hormona antidiurética y las prostaglandinas, pueden afectar la LpS^{89,116}. Sin embargo, el significado fisiológico de estos efectos es incierto, aunque altas concentraciones de angiotensina II pueden llevar a un descenso neto de la TFG en algunas ocasiones⁸⁹. De modo parecido, una reducción de LpS en estados patológicos tales como las glomerulonefritis puede contribuir a la caída en la TFG que se observa frecuentemente; este problema se debe principalmente a la reducción en el área de superficie disponible para la filtración¹¹⁷. La reducción de la permeabilidad llega a ser un factor limitante, porque es ahora lo suficientemente severa para impedir que el equilibrio de filtración se alcance.

Las alteraciones en P_{bs} o en la presión oncótica plasmática también afectan a la TFG sólo en los estados patológicos¹¹¹. Como ejemplo, una obstrucción ureteral o intratubular lleva a un aumento en la P_{bs} , y de ese modo la reducción del gradiente hemodinámico favorece la filtración glomerular¹¹⁸. Por otra parte, la depleción de volumen debida a vómitos o a diarrea puede producir hemoconcentración y un aumento de la concentración de proteínas plasmáticas. Esto aumenta π_p , y contribuye al descenso en la TFG que se registra en este caso.

REGULACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y DEL FLUJO PLASMÁTICO RENAL

La regulación de la hemodinámica renal se alcanza fundamentalmente mediante cambios en la resistencia arteriolar, los cuales pueden afectar tanto al FPR [véase Eq.(2-3)] y a la TFG (por la alteración de la P_{cg} y del FPR). En sujetos normales, por ejemplo, los cambios en la postura o en la dieta pueden producir alteraciones en la presión de perfusión renal. En este contexto, dos fenómenos *intrarrenales* íntimamente relacionados, la autorregulación y el *feedback* tubuloglomerular interactúan para mantener la TFG y el FPR a un nivel relativamente constante¹¹⁹. En comparación, los estados fisiopatológicos, tales como la depleción de volumen, pueden llevar a la activación de factores neurohormales sistémicos que pueden invalidar estos efectos intrarrenales.

Autorregulación

Ya que la P_{cg} es un importante determinante de la TFG, cabría esperar que pequeñas variaciones en la presión arterial pudieran inducir grandes cambios en la TFG. Sin embargo, la TFG y el FPR permanecen más o menos constantes para un amplio rango de presiones arteriales (Fig. 2-8)^{120,121}. Este fenómeno, que también está presente en otros capilares¹²² y es intrínseco al riñón, produce en riñones denervados perfundidos, y se denomina *autorregulación*.

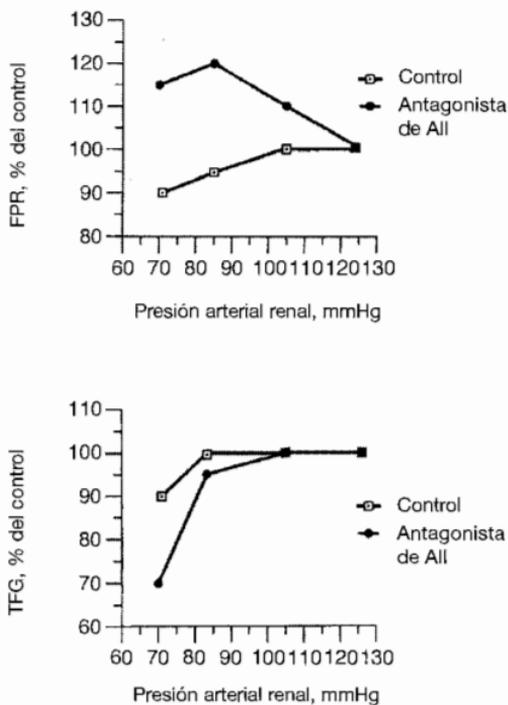
Ya que la TFG y el FPR son mantenidos en paralelo, la *autorregulación* puede estar mediada en parte por cambios en la resistencia arteriolar aferente (Fig. 2-7)^{119,123}. Por ejemplo, cuando se eleva la presión sistémica, un aumento en el tono arteriolar aferente previene de que la elevación en la presión sea transmitida al glomérulo, permitiendo que la P_{cg} y la TFG permanezcan sin cambios¹²³. El aumento de la resistencia arteriolar también aumenta la resistencia vascular renal total, y a partir de la Eq. (2-3), este aumento en el tono vascular equilibra el aumento de presión y minimiza cualquier cambio en el FPR.

Por el contrario, cuando la presión sanguínea disminuye, la *dilatación de la arteriola* aferente protegerá inicialmente tanto a la TFG como al FPR. Sin embargo, la capacidad de mantener la hemodinámica renal comienza a debilitarse cuando la presión arterial media cae por debajo de 70 mm de Hg. En este punto, la TFG y el FPR descienden en proporción a la caída en la presión sanguínea, y la TFG cesa cuando la presión sistémica alcanza los 40 mm de Hg a 50 mm de Hg.

El mecanismo por el cual está mediada la autorregulación es completamente desconocido. La hipótesis más sencilla es que los receptores de distensión miogénicos de la pared de la arteriola aferente tienen una importancia fundamental, similar al papel del esfínter precapilar de los músculos capilares¹²². Una elevación en la presión de perfusión renal, por ejemplo, aumentará el grado de distensión, el cual llevará a la constricción arteriolar¹²³; este efecto está mediado en parte por el aumento en la entrada de calcio en la célula¹²⁴.

Las arteriolas eferentes, por el contrario, tienen características diferentes: Estas no parecen responder directamente a los cambios en la distensión, y por lo tanto no contribuyen directamente a la respuesta miogénica¹²⁵. El porqué no está claro, pero la aparente ausencia de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje en las arteriolas eferentes puede desempeñar un papel de contribución¹²⁶.

Figura 2-8. Efecto de la reducción de la presión arterial renal (desde valores basales de alrededor de 125 mmHg) en el flujo plasmático renal (FPR) y en la TFG, expresado como un porcentaje de los valores control en perros alimentados con una dieta normal en sodio. Los cuadrados blancos representan los animales control en los cuales tanto el FPR como la TFG se mantuvieron hasta que la presión fue reducida drásticamente. Los círculos oscuros representan animales en los que se ha dado una infusión intrarrenal de antagonista de la angiotensina II. La autorregulación del FPR se mantuvo (con un aumento de los niveles basales debido a la caída de las resistencias vasculares renales) pero la TFG fue peor regulada. Aunque no se muestra, la autorregulación también se aplica cuando la presión arterial renal está inicialmente aumentada. (Adaptado de Hall JE, Guyton AC, Jackson TE, Am J Physiol 223:F366, 1977. Utilizado con autorización.)



Sin embargo, la autorregulación de la TFG está mediada por más factores que la respuesta miogénica, como la angiotensina II (cuando la presión de perfusión renal está reducida) y el *feedback* tubuloglomerular (especialmente cuando la presión de perfusión renal está aumentada; véase más adelante), que pueden desempeñar un papel importante^{121,127}. Otros reguladores de la resistencia vascular renal tales como el óxido nítrico vasodilatador (factor de relajación dependiente del endotelio), no parecen participar en la autorregulación¹²⁸.

Como se ilustra en la Figura 2-8, por ejemplo, la administración de un antagonista de la angiotensina II da como resultado la disociación entre la autorregulación de FPR y la TFG¹²¹. Como se describe más adelante, el sistema renina-angiotensina es activado cuando la presión de perfusión renal está disminuida, y el resultado es una generación tanto local como sistémica de angiotensina II¹²⁹. El aumento preferencial en la resistencia arteriolar eferente inducido por la angiotensina II contribuye a la autorregulación de la TFG en prevención de cualquier caída en la P_{cg} ; en consecuencia, la infusión de un antagonista de la angiotensina II o de un inhibidor de la ECA conduce a un mantenimiento menos efectivo de la TFG. *Esta dependencia de la angiotensina II es menos marcada cuando la presión de perfusión renal está reducida sustancialmente* (Fig. 2-8). La autorregulación de la TFG con una disminución inicial en la presión arterial renal está fundamentalmente mediada por el *feedback* tubuloglomerular y los receptores de distensión¹²⁷.

Implicaciones clínicas. Los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal, debida con frecuencia a lesiones arterioescleróticas, tienen una presión proximal a la

estenosis elevada, pero una presión distal a la estenosis normal o reducida. Como resultado, la administración de un tratamiento antihipertensivo para descender la presión sanguínea sistémica es capaz de disminuir la presión distal de la arteria renal (la cual incluye las que perfunden los glomérulos) a un nivel que está por debajo de lo normal. En este contexto, la autorregulación desempeña un papel importante en el mantenimiento de la P_{cg} y la TFG, una respuesta que puede estar parcialmente invalidada por la disminución de la producción de angiotensina II con un inhibidor de la ECA. Más de la mitad de estos pacientes que toman un inhibidor de la ECA tendrá por lo general una disminución moderada de la TFG, aunque puede producirse un fracaso renal severo (y reversible)^{130,131}. La depleción de volumen inducida por los diuréticos parece ser un importante factor de riesgo para este problema, ya que hace el mantenimiento de la TFG todavía más dependiente de la angiotensina II^{121,132}.

Una disminución similar de la TFG puede producirse en el riñón *afectado* por una estenosis de la arteria renal unilateral¹³³. Un cambio que puede llevar eventualmente a una atrofia isquémica¹³⁴. Sin embargo, esto no es fácil de detectar clínicamente, ya que la presencia de un riñón no estenótico contralateral previene del desarrollo de un fracaso renal agudo (como puede comprobarse por un aumento en la concentración plasmática de creatinina; véase más adelante).

Otros medicamentos tienen menos probabilidades de producir este problema, ya que no interfieren con la autorregulación^{130,135}. Sin embargo, la capacidad de la autorregulación de proteger la TFG está debilitada si la presión de perfusión está marcadamente reducida. (Fig. 2-8). Por lo tanto, cualquier agente antihipertensivo puede producir un *fracaso renal agudo* cuando hay lesiones renovasculares severas y bilaterales (o una lesión marcada unilateral en un riñón solitario)¹³⁵.

El riesgo de fracaso renal agudo después de la inhibición de la ECA no está limitado a la enfermedad renovascular, y puede producirse en cualquier situación en la que la presión de perfusión renal está reducida. Como ejemplo, los inhibidores de la ECA son el tratamiento estándar en la insuficiencia cardíaca, ya que conducen a un aumento del gasto cardíaco, de la supervivencia del paciente y del flujo sanguíneo renal, así como a una mejoría importante del estado funcional. A pesar de todos estos beneficios cambios, la TFG cae en aproximadamente un tercio de los casos, presumiblemente debido a la reducción de la P_{cg} inducida por la dilatación arteriolar eferente^{136,137}. Esto es más probable que suceda en pacientes con una presión diastólica por debajo de 70 mm de Hg que están siendo tratados con altas dosis de diuréticos.

Aunque los cambios de la autorregulación en las resistencias arteriales y arteriolas son reversibles cuando la presión de perfusión es elevada, los niveles de angiotensina II son bajos en situación basal y esto hace improbable que cualquier nueva reducción sea la responsable del mantenimiento de la TFG. Hay, sin embargo, pruebas sustanciales del papel del *feedback* tubuloglomerular en este contexto.

Feedback tubuloglomerular

El *feedback tubuloglomerular* hace referencia a las alteraciones en la TFG que pueden ser inducidas por cambios en la tasa de flujo tubular (Fig. 2-9). Este fenómeno está mediado por células especializadas en el segmento de la mácula densa en el final de la porción ascen-

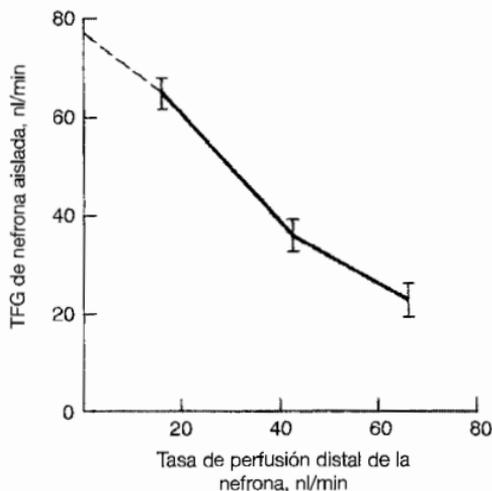


Figura 2-9. Relaciones entre la TFG de una nefrona aislada y la tasa de perfusión de la nefrona distal (mácula densa) en perros. Cuando la tasa de perfusión aumenta (mediante la inserción de una micropipeta en el túbulo proximal final), hay una progresiva reducción en la TFG hasta un mínimo de alrededor de la mitad de los niveles basales. (De Navar LG, Am J Physiol 234:F357, 1978. Utilizado con autorización.)

dente gruesa cortical del asa de Henle; estas células perciben cambios en el aporte y la consiguiente reabsorción de cloro^{94,99,100}. La importancia del cloro está, como se describió previamente, probablemente relacionada con la dependencia del cloro del transportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en la membrana luminal, que facilita la entrada de estos iones dentro de la célula (véase Fig. 4-3)^{94,99,100}.

El *feedback* tubuloglomerular desempeña un importante papel en la autorregulación^{127,141}. Una elevación en la presión de perfusión renal puede activar el *feedback* tubuloglomerular como vía para un inicial aumento de la TFG; el consiguiente aumento en el aporte de cloro a la mácula densa iniciará entonces una respuesta que repone tanto la TFG como el flujo a la mácula densa hacia la normalidad (Fig. 2-9). Este efecto está mediado fundamentalmente por la constricción de la arteriola aferente, que de ese modo disminuye la presión hidráulica intraglomerular^{123,142}.

Por otra parte, si el cotransportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en una única nefrona es inhibido por un diurético de asa (como la furosemida), hay un marcado debilitamiento en la autorregulación y la presión de perfusión renal está aumentada¹⁴². Esa parte de la respuesta autorreguladora que persiste se ha pensado que refleja la vasoconstricción inducida por distensión miogénica^{124,142}. Hay, sin embargo, una posibilidad alternativa: que exista cooperatividad entre nefronas adyacentes irrigadas por una porción arterial común¹⁴³. La vasoconstricción aferente que se produce en una nefrona puede ser transmitida retrógradamente en la arteria y llevar a la vasoconstricción en nefronas adyacentes. Por lo tanto, el efecto *in vivo* del aumento del aporte de Cl^- distal en todas las nefronas llevará un mayor grado de vasoconstricción aferente en una única nefrona que el inducido por la mácula densa en esa nefrona.

Mediadores. Los factores que median el *feedback* tubuloglomerular no son conocidos en su totalidad¹⁴⁰. El punto de constricción aferente visto con flujo distal aumentado implica a las células del aparato yuxtaglomerular que son responsables de la secreción de renina¹²³. Aunque esta observación sugiere un importante papel de la angiotensina II en el *feedback* tubuloglomerular, esta hormona parece que desempeña un papel permi-

sivo, quizá por la sensibilización de la arteriola aferente a su verdadero mediador¹⁴⁴. Esta acción de la angiotensina II parece ser bastante específica, ya que otros vasopresores tales como la norepinefrina y la hormona antidiurética (ADH) no tienen un efecto similar¹⁴⁵.

La acción sensibilizante del *feedback* tubuloglomerular es esencial si la angiotensina II contribuye al mantenimiento de un volumen circulante efectivo por la disminución de la excreción de Na^+ (véase mas adelante)¹⁴⁶. El aumento mediado por la angiotensina II en la reabsorción proximal disminuirá el flujo distal, el cual debería, por la vía de disminución de la señal del *feedback* tubuloglomerular, aumentar la TFG para devolver el aporte distal al nivel basal. Esta respuesta está minimizada por el aumento asociado en la sensibilidad de la arteriola aferente a los mediadores del *feedback* tubuloglomerular, y permite de ese modo la deseada reducción en la excreción de Na^+ ¹⁴⁶.

A pesar de este efecto modulador, la angiotensina II no es el principal mediador del *feedback* tubuloglomerular, ya que los cambios en la liberación de renina no se correlacionan con el *feedback* tubuloglomerular. Como ejemplo, incrementando el aporte distal de ClNa se activará el *feedback* tubuloglomerular al mismo tiempo que disminuirá la liberación de renina mediada por la mácula densa.

Hay pruebas que sugieren que los cambios en la resistencia arteriolar asociados con el *feedback* tubuloglomerular pueden estar mediados por alteraciones en la liberación local de *adenosina*¹⁰², la cual puede inducir la constricción observada en la arteriola aferente¹⁴⁷. La respuesta del *feedback* tubuloglomerular al aporte aumentado de ClNa es marcadamente inhibida por los bloqueantes de los receptores de adenosina y/o de la formación de adenosina^{148,149}. La forma en que la secreción de adenosina puede ser regulada en este contexto es desconocida. Una posibilidad es que el aumento de la TFG aumentará en consecuencia la carga de Na^+ filtrada, la reabsorción tubular de sodio y la utilización del ATP, la cual da como resultado la generación de adenosina¹⁰².

La hipótesis de la adenosina también puede explicar cómo la mácula densa puede habitualmente realizar dos funciones: la regulación del *feedback* tubuloglomerular y la secreción de renina. El aumento en la liberación de adenosina con la expansión de volumen puede tanto activar el *feedback* tubuloglomerular, como inhibir la liberación de adenosina^{102,103}.

Otro vasoconstrictor que puede participar en el *feedback* tubuloglomerular es el tromboxano. La producción de tromboxano está aumentada cuando se activa el *feedback* tubuloglomerular, la administración de un análogo del tromboxano aumenta la sensibilidad del *feedback* tubuloglomerular y la respuesta del *feedback* tubuloglomerular está atenuada con los antagonistas del tromboxano¹⁵¹. El ATP por sí mismo es también un constrictor de la arteriola aferente que puede contribuir al *feedback* tubuloglomerular¹⁵².

La respuesta vasodilatadora del *feedback* tubuloglomerular se produce cuando se reduce el flujo en la mácula densa. Esto puede estar mediado en parte por la reducida capacidad de los anteriormente citados vasoconstrictores¹⁵³.

Un regulador adicional significativo del *feedback* tubuloglomerular es el *óxido nítrico* (NO). El NO, una molécula gaseosa sintetizada por las células en la mácula densa, atenua la respuesta del *feedback* tubuloglomerular al aumento de aporte de cloruro sódico¹⁵⁴.

El NO liberado desde la mácula densa está aumentado en este contexto, contrarrestando de ese modo la constricción de la arteriola aferente obtenida en la respuesta del *feedback* tubuloglomerular. Por lo tanto, los cambios en la producción de NO en la mácula densa pueden ser la base del reajuste del *feedback* tubuloglomerular que se produce cuando se varía la ingesta de sal; la respuesta está apropiadamente debilitada con una dieta rica en sal, y el mantenimiento de la filtración glomerular facilita la excreción del exceso de sal¹⁵⁵.

Una hipótesis alternativa sugiere que los cambios en la concentración *intersticial* de Cl^- u *osmolalidad* constituyen la señal para las variaciones en la resistencia arteriolar. La región intersticial bordeada por el túbulo distal inicial (incluyendo la mácula densa) y las arteriolas glomerulares (véase Fig. 1-4) está escasamente perfundida; como resultado, los solutos transportados dentro de esta área desde el fluido luminal son eliminados lentamente, ya que estos tienen que difundir a lo largo de una distancia relativamente amplia antes de que puedan entrar en los capilares peritubulares.

Las mediciones directas sobre esta región han demostrado que, como la tasa de flujo distal y por lo tanto la reabsorción de Cl^- en la mácula densa están progresivamente aumentadas, hay una elevación en la concentración intersticial local de Cl^- desde aproximadamente 150 mEq/l (similar a la del plasma), hasta más de 600 mEq/l¹⁵⁶. Este aumento en la concentración de solutos o en la osmolalidad puede por tanto aumentar directamente el tono arteriolar aferente¹⁵⁰. En contraste, la concentración intersticial de Cl^- permanece relativamente constante en las zonas que están alejadas de la región yuxtaglomerular¹⁵⁶. Estas zonas están mejor perfundidas, y el Cl^- reabsorbido es rápidamente eliminado por los capilares peritubulares.

Funciones. La principal función de la autorregulación y del *feedback* tubuloglomerular es *prevenir las excesivas pérdidas de sal y agua*. Para entender este concepto, es importante apreciar las diferencias de función entre los segmentos proximales y distales de la nefrona. La mayoría del filtrado (alrededor del 90%) es reabsorbido en el túbulo proximal y el asa de Henle, y los cambios *cualitativos* finales se realizan en la excreción urinaria (tales como la secreción de hidrógeno y potasio y la máxima reabsorción de sodio y agua) en la nefrona distal, particularmente en los túbulos colectores. Sin embargo, los túbulos colectores tienen una capacidad reabsortiva *total* relativamente limitada. Por lo tanto, la capacidad de la mácula densa para disminuir la TFG cuando el aporte distal está aumentado previene que la capacidad reabsortiva distal sea sobrepasada, lo cual podría llevar a unas pérdidas de sodio y agua potencialmente peligrosas para la vida. Desde este punto de vista, puede ser que sea el flujo de la *mácula densa por sí mismo, y no la TFG*, el que esté siendo mantenido por la autorregulación y el *feedback* tubuloglomerular¹⁵⁷.

Un posible ejemplo clínico del *feedback* tubuloglomerular es la caída de la TFG que se aprecia en la necrosis tubular aguda, la forma más frecuente de fallo renal agudo desarrollada en el hospital. En esta patología, la reabsorción de sodio proximal y del asa está deteriorada por la lesión tubular isquémica o tóxica. Por lo tanto, la reducción de la TFG (la cual no se explica fácilmente por cualquier anomalía histológica) puede representar en parte una respuesta *apropiada* del *feedback* tubuloglomerular para mantener el balance de sodio^{138,158}. De forma similar, el *feedback* tubuloglomerular también media la reducción de la TFG que se produce cuando la reabsorción proximal está parcialmente deteriorada por

la administración del inhidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida, un diurético de acción proximal que puede ser útil en pacientes con edemas y alcalosis metabólica (véase pág. 451)¹⁵⁹.

Por otra parte, la glucosuria parece debilitar el *feedback* tubuloglomerular por un mecanismo desconocido, que es en parte mediado por el aumento de la concentración de glucosa en el fluido tubular¹³⁸. Esto puede desempeñar un importante papel en la marcada pérdida de fluidos que es típica de la cetoacidosis diabética o en la hiperglucemia no cetónica (véase Cap. 25). La diuresis osmótica inducida por la glucosa reduce el transporte de sodio y agua en el túbulo proximal y el asa de Henle¹⁶⁰. Si el *feedback* tubuloglomerular fuese normalmente activo, el consiguiente aumento en el aporte a la mácula densa disminuiría la TFG, y minimizaría por tanto el grado de pérdida de fluidos.

Influencias neurohumorales

Los efectos intrarrenales de la autorregulación y del *feedback* tubuloglomerular son probablemente los más importantes en la regulación diaria de la hemodinámica renal en los sujetos normales. La autorregulación también puede ayudar a mantener la TFG en los pacientes con hipertensión o con isquemia renal *selectiva*, como los que presentan estenosis de la arteria renal bilateral. De hecho, muchos de los estudios experimentales de autorregulación han sido desarrollados mediante el uso de un *clamp* aórtico suprarrenal para alterar selectivamente la presión de perfusión renal^{121,127}.

Sin embargo, en los pacientes la presión arterial renal está más a menudo reducida por la depleción del volumen circulatorio efectivo (como la verdadera depleción de volumen, la insuficiencia cardíaca o la cirrosis; véase Cap. 8). En estas patologías hay una marcada estimulación del sistema nervioso simpático vasoconstrictor y del sistema renina-angiotensina^{76,161}. Como se ha descrito previamente, la angiotensina II aumenta la resistencia en la arteriola eferente y en menor grado en la arteriola aferente^{80,82}. En comparación, la norepinefrina (tanto la circulante como la liberada desde los nervios simpáticos renales), aumenta directamente el tono aferente e indirectamente, por la vía de estimulación de la liberación de renina y angiotensina II, y aumenta la resistencia eferente^{80,162}.

Por tanto, una reducción en la presión de perfusión sistémica está asociada con una vasoconstricción renal mediada neurohumoralmente, en vez de una vasodilatación inducida por autorregulación y *feedback* tubuloglomerular. El efecto de estos cambios varía con el grado de activación neurohumoral. Un aumento relativamente leve en el tono simpático renal puede no producir cambios en la perfusión renal basal, pero puede ser suficiente para debilitar la autorregulación (y por lo tanto, el mantenimiento de la TFG) cuando la presión de perfusión está reducida¹⁶³. En comparación, los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada o depleción de volumen severa tienen incrementos más marcados en norepinefrina y angiotensina II. En este contexto, el FPR está reducido en reposo con una menor caída o sin cambios en la TFG, ya que la constricción eferente aumenta la P_{cg} ^{80,162}. Esta es una adaptación muy efectiva, ya que desvía preferentemente la perfusión a la críticas circulaciones coronaria y cerebral, mientras que mantiene la TFG y por lo tanto la capacidad excretora.

Las prostaglandinas vasodilatadoras renales desempeñan un importante papel en la modificación de estos efectos vasoconstrictores. Tanto la angiotensina II como la norepinefrina estimulan la producción glomerular de prostaglandinas^{66,164}. La consiguiente atenuación en el grado de constricción arteriolar proviene de una isquemia renal excesiva, la cual podría de otra manera ser inducida por la alta concentración local de vasoconstrictores^{67,165}. En menor grado, la secreción aumentada de quininas vasodilatadoras por el riñón también puede actuar para preservar la perfusión renal en este contexto¹⁶⁵.

Implicaciones clínicas. La importancia clínica de estas respuestas vasodilatadoras protectoras ha sido ampliamente demostrada en humanos por la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los cuales inhiben la síntesis de prostaglandinas¹⁶⁷. Estos agentes, que son ampliamente utilizados en el tratamiento de la artritis y de otras patologías, tienen un escaso efecto sobre la función renal cuando se administran a sujetos normovolémicos en los que el nivel de producción basal de prostaglandinas es relativamente bajo.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden, sin embargo, producir una caída aguda en la TFG y el flujo plasmático renal cuando se administran en pacientes con altos niveles de angiotensina II y norepinefrina. Esto ocurre con mayor frecuencia en la depleción del volumen circulatorio efectiva debida, por ejemplo, a insuficiencia cardíaca o cirrosis. En estas condiciones, la síntesis de prostaglandinas está apropiadamente aumentada, y la administración de fármacos no esteroideos puede llevar a una acción sin oposición de los vasoconstrictores y al fracaso renal agudo (Fig. 2-10)^{167,168}. Los estudios en animales indican que tanto la resistencia aferente como la eferente están aumentadas en este contexto; la consiguiente reducción en la perfusión renal lleva a una caída de la TFG, la cual, como se menciona arriba, es flujo dependiente¹⁶⁵.

La disminución en la perfusión renal que se comprueba con la depleción de volumen efectiva está típicamente asociada con una marcada alteración en la *distribución del flujo*

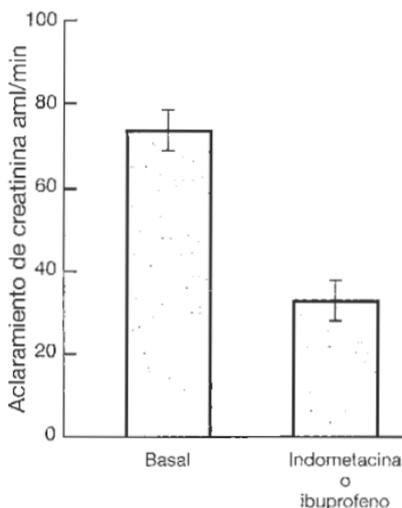


Figura 2-10. La reducción en la TFG, como estimada del aclaramiento de creatinina, desde una media de 73 ml/min después de la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (indometacina o ibuprofeno) en 12 pacientes con cirrosis hepática estable y ascitis. La excreción urinaria de prostaglandina E_2 fue sustancialmente mayor de lo normal en estos sujetos y se redujo marcadamente siguiendo el tratamiento. (De Zipse RD, Hoefs JC, Speckhart PF, et al., J Clin Endocrinol Metab 48:895, 1979. Copyright by Endocrine Society, Utilizado con autorización.)

sanguíneo intrarrenal. En circunstancias normales, aproximadamente el 80% del flujo sanguíneo renal va a la corteza externa (donde se localizan la mayoría de los glomérulos), del 10% al 15% va a la corteza interna (el sitio de las nefronas yuxtamedulares; véase Fig. 1-3) y el restante 5% al 10% va a la médula. Sin embargo, con la hipovolemia hay una marcada reducción en el flujo cortical externo, con un aumento preferencial en la perfusión a la corteza interna¹⁶⁸⁻¹⁷¹. El mecanismo por el cual se producen estos cambios es desconocido; la angiotensina II, las catecolaminas y las prostaglandinas se encuentran implicadas, pero su papel no está probado¹⁷¹.

El significado fisiológico de esta desviación intrarrenal del flujo sanguíneo renal es también incierto. Se ha planteado que el flujo cortical interno aumentado podría promover la retención de Na^+ en estados hipovolémicos porque las nefronas yuxtamedulares, con sus largas asas de Henle, tienen una mayor superficie de reabsorción que los de la corteza externa. Sin embargo, la redistribución del flujo sanguíneo no está necesariamente asociada a la redistribución del filtrado glomerular, lo que hace esta hipótesis menos probable¹⁷².

Expansión de volumen. A diferencia de estos cambios hormonales con la depleción de volumen, la expansión de volumen (como con una dieta alta en sodio) tiende a asociarse con una perfusión renal aumentada y quizá con una leve elevación en la TFG⁵⁴. La secreción reducida de angiotensina II y norepinefrina y la liberación aumentada de dopamina y péptido atrial natriurético, pueden contribuir a esta respuesta (véase Cap. 8).

- La dopamina dilata tanto la arteriola aferente como la eferente¹¹⁹, de ese modo el flujo sanguíneo renal aumentado produce un incremento menor o sin cambios en la TFG.
- Por otra parte, el péptido atrial natriurético parece producir una combinación poco común de dilatación aferente y constricción eferente, las cuales elevarán la P_{CG} , y por consiguiente la TFG; hay una menor alteración en el FPR, ya que la resistencia vascular renal total es relativamente inalterable¹⁷³.

Estas alteraciones hormonales también facilitan la excreción del sodio sobrante. La liberación de aquellos agentes que aumentan la reabsorción de sodio (angiotensina II, aldosterona y norepinefrina) está disminuida, mientras que el péptido atrial natriurético y la dopamina están aumentados.

Endotelina y óxido nítrico. La endotelina, liberada localmente por las células endoteliales, es otro potente vasoconstrictor renal que afecta tanto a la arteriola glomerular aferente como a la eferente, ya que conduce a la disminución del flujo sanguíneo renal y de la TFG¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Como con los otros vasoconstrictores renales, el grado de isquemia es minimizado por la liberación de prostaciclina inducida por endotelina¹⁷⁷.

Aunque la endotelina probablemente no es un importante regulador de la hemodinámica renal en sujetos normales, puede desempeñar un papel en la reducción de la TFG que se comprueba en la insuficiencia renal aguda postisquémica. En esta ocasión, el daño endotelial puede llevar a la liberación de endotelina y a la subsecuente vasoconstricción renal¹⁷⁸. Un mecanismo similar puede contribuir a la disminución de la perfusión renal inducida por ciclosporina^{179,180}.

Otro factor vasoactivo liberado por las células endoteliales (además de la prostacina y la endotelina) es el óxido nítrico. El óxido nítrico parece liberarse tónicamente en la circulación renal, por eso baja la resistencia vascular renal (a diferencia del efecto vasoconstrictor de la endotelina)^{174,181,182}.

Hemodinámica glomerular e insuficiencia renal progresiva. La resistencia arteriolar y la hemodinámica renal también pueden desempeñar un papel importante en pacientes con enfermedad renal crónica subyacente. Un gran conjunto de evidencias clínicas y experimentales sugiere que la *hipertensión intraglomerular* es parcialmente responsable de la progresión de muchos trastornos del estadio final de la insuficiencia renal^{183,184}.

De acuerdo con esta teoría, la pérdida de nefronas (que se produce en casi todas las enfermedades renales) conduce a un aumento compensatorio en la filtración de las restantes nefronas, más normales. Esta es una respuesta apropiada a corto plazo, ya que tiende a mantener la TFG total. Se produce por la dilatación de la arteriola aferente, que lleva a un aumento tanto en la P_{cg} como en el flujo plasmático. Sin embargo, la elevación de la presión intraglomerular parece adaptarse mal a largo plazo, ya que tiende a producir un daño glomerular progresivo. Hallazgos similares se producen en la nefropatía diabética, excepto que la vasodilatación renal es un acontecimiento primario, inducido de alguna manera por la hiperglucemia o por la deficiencia de insulina^{185,186}.

Estas observaciones pueden ser de gran importancia clínica, puesto que el tratamiento puede estar dirigido a revertir las adaptaciones hemodinámicas. Tanto la restricción proteica de la dieta como el tratamiento antihipertensivo, quizá preferentemente con un inhibidor de la ECA, pueden bajar la presión intraglomerular y disminuir el grado de daño glomerular en modelos experimentales de enfermedad renal. Varios ensayos clínicos en enfermedad renal crónica en humanos sugieren que la administración de un inhibidor de la ECA puede enlentecer la tasa de pérdida de la TFG, particularmente en la nefropatía diabética¹⁸⁷⁻¹⁹⁰. La eficacia de la restricción proteica de la dieta continúa en discusión¹⁹¹⁻¹⁹³, con evidencia de beneficio en pacientes con nefropatía diabética¹⁹⁴.

El evidente beneficio de la inhibición de la ECA comparada con otros fármacos antihipertensivos se cree que está relacionado con una inversión de la constricción inducida por la angiotensina II en la arteriola eferente. La resistencia vascular descendente en este lugar bajará directamente la presión intraglomerular, independientemente de la reducción de la presión sanguínea sistémica (Fig. 2-8).

Resumen

La TFG está normalmente mantenida dentro de unos límites relativamente estrechos para prevenir fluctuaciones inoportunas en la excreción de agua y de solutos. La regulación de la TFG se consigue principalmente por los cambios en el tono arteriolar que influyen tanto en la presión hidráulica del capilar glomerular como en el flujo sanguíneo renal. En sujetos normales, la TFG se mantiene por autorregulación, un fenómeno que es mediado por al menos tres factores: los receptores de estiramiento de la arteriola aferente, la angiotensina II y el *feedback* tubuloglomerular¹²⁷. Sin embargo, estas respuestas pueden ser anuladas por la vasoconstricción neurohumoral en estados hipovolémicos, en un intento de maximizar la perfusión coronaria y cerebral.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA CIRCULACIÓN RENAL

Concepto de aclaramiento y medida de la TFG

La estimación de la TFG es una parte esencial de la evaluación de los pacientes con enfermedad renal. Puesto que la TFG total del riñón es igual a la suma de las tasas de filtración en cada una de las nefronas funcionantes, la TFG total puede usarse como un *índice de masa renal funcionante*. Como ejemplo, la pérdida de la mitad de las nefronas funcionantes conducirá a un descenso significativo en la TFG (que puede ser sólo del 20% al 30%, no del 50%, debido a la hiperfiltración compensatoria en las nefronas restantes). El balance de fluidos y electrólitos puede todavía mantenerse y el análisis de orina puede ser normal. Así, el descenso en la TFG puede ser el *más precoz y el único signo clínico de enfermedad renal*.

También pueden usarse monitorizaciones consecutivas de la TFG para estimar la severidad y seguir el curso de la enfermedad renal. Una reducción de la TFG supone tanto la progresión de la enfermedad subyacente como el desarrollo de un problema sobreañadido y potencialmente reversible, como la disminución de la perfusión renal debido a la depleción de volumen. Por otra parte, un incremento en la TFG indica la mejoría o la posible hipertrofia en las nefronas restantes.

La medida de la TFG también es útil para determinar la dosis apropiada de aquellos fármacos que son excretados por el riñón mediante filtración glomerular. Cuando la TFG cae, la excreción de fármacos se reduce, lo que produce un aumento en los niveles plasmáticos de fármaco y una potencial toxicidad del mismo. Para prevenir esto, la dosis del fármaco debe bajarse en proporción al descenso en la TFG.

¿Cómo puede medirse la TFG? Considérese un compuesto, tal como la inulina fructosa polisacárido (no insulina), con las siguientes propiedades:

1. Capaz de alcanzar una concentración plasmática estable.
2. Filtrada libremente en el glomérulo.
3. No reabsorbida, secretada, sintetizada o metabolizada por el riñón.

En esta situación:

$$\text{Inulina filtrada} = \text{Inulina excretada}$$

La inulina filtrada es igual a la TFG por la concentración plasmática de inulina (P_{in}), y la inulina excretada es equivalente al producto de la concentración de inulina urinaria (U_{in}) y el volumen de orina (V , en ml/min o L/día). Por tanto:

$$\text{TFG} \times P_{in} = U_{in} \times V \quad (2-4)$$

$$\text{TFG} = \frac{U_{in} \times V}{P_{in}} \quad (2-5)$$

El término $(U_{in} \times V) / P_{in}$ se denomina aclaramiento de inulina y es una estimación exacta de la TFG. El aclaramiento de creatinina, en ml/min, hace referencia al volumen de plasma limpiado de inulina por la excreción renal. Si, por ejemplo, se excreta 1 mg de inulina por minuto

($U_{in} \times V$) y la P_{in} es de 1,0 mg/dl (o para mantener las mismas unidades, 0,01 mg/ml), entonces el aclaramiento de inulina es de 100 ml/min, lo que indica que 100 ml de plasma han sido limpiados de 1 mg de inulina que contenían.

Uso y limitaciones del aclaramiento de creatinina

A pesar de su exactitud, el aclaramiento de inulina no es utilizado con frecuencia en la clínica, ya que implica tanto una infusión intravenosa como una determinación de inulina que no están disponibles en la mayoría de los laboratorios. El método más ampliamente utilizado para estimar la TFG es el aclaramiento de la *creatinina endógena*^{108,195}.

La creatinina es un derivado del metabolismo de la creatina en el músculo esquelético y es liberada hacia el plasma a una tasa relativamente constante. Como resultado, la concentración de creatinina plasmática es muy estable, y varía menos del 10% por día en observaciones seriadas en sujetos normales.

* Como la inulina, la creatinina es filtrada libremente a través del glomérulo y no es reabsorbida ni metabolizada por el riñón. Sin embargo, algo de creatinina entra en la orina por secreción tubular por la vía de la bomba secretora de cationes orgánicos en el túbulo proximal, lo que da como resultado que la excreción de creatinina excede el total filtrado en un 10% a un 20%¹⁰⁸. Por tanto, el aclaramiento de creatinina (C_{cr})

$$C_{cr} = \frac{U_{cr} \times V}{P_{cr}} \quad (2-6)$$

tenderá a exceder al aclaramiento de inulina desde un 10% a un 20%. Afortunadamente, esto se equilibra por un error de aproximadamente igual magnitud en la medición del P_{cr} . Un método que implica una reacción colorimétrica después de la adición de picrato alcalino. El plasma, pero no la orina, contiene cromógenos no creatinínicos (acetona, proteínas, ácido ascórbico, piruvato) que dan cuenta de aproximadamente el 10% al 20% de la P_{cr} normal¹⁰⁸. Ya que tanto la U_{cr} como la P_{cr} están elevadas aproximadamente en el mismo grado, el error tiende a desaparecer y el aclaramiento de creatinina es una estimación razonablemente segura de la TFG, particularmente en los pacientes con una función renal relativamente normal. Los valores normales del aclaramiento de creatinina son aproximadamente de 95 ml/min \pm 20 ml/min en mujeres y de 120 ml/min \pm 25 ml/min en hombres¹⁰⁸.

El aclaramiento de creatinina es determinado generalmente por el siguiente procedimiento: la concentración de creatinina plasmática se mide de una muestra de sangre venosa, y la $U_{cr} \times V$ se mide simultáneamente de una muestra de orina de 24 horas, ya que muestras más pequeñas tienden a dar valores menos reales. Suponemos, por ejemplo, que una mujer de 30 años que pesa 60 kg está siendo valorada por la posible presencia de una enfermedad renal y se obtienen los siguientes resultados:

$$P_{cr} = 1,2 \text{ mg/dl}$$

$$U_{cr} = 100 \text{ mg/dl}$$

$$V = 1080 \text{ ml/día}$$

Entonces

$$1.080 \text{ ml/día} \div 1.440 \text{ min/día} = 0,75 \text{ ml/min}$$

$$C_{cr} = \frac{100 \times 0,75}{1,2} = 63 \text{ ml/min}$$

Este hallazgo sugiere que la paciente ha perdido alrededor de un tercio de su TFG.

Limitaciones. Aunque el aclaramiento de creatinina es utilizado ampliamente en la medicina clínica, hay dos principales problemas que limitan su exactitud como estimación de la TFG: una corrección urinaria incompleta y una secreción tubular de creatinina aumentada como disminución de la función renal. La relativa constancia de la producción de creatinina y la consiguiente excreción pueden ser usadas para valorar la totalidad de la muestra de orina recogida. En los adultos por debajo de 50 años, la excreción diaria de creatinina debe estar alrededor de 20 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal en hombres y entre 15 mg/kg a 20 mg/kg en mujeres. Entre los 50 y los 90 años hay una reducción progresiva al 50% en la excreción de creatinina (de alrededor de 10 mg/kg en hombres), debida principalmente a una disminución de la masa musculoesquelética. Estas relaciones pueden ser expresadas por las siguientes ecuaciones, las cuales estiman la excreción diaria de creatinina en mg/kg por día¹⁹⁵:

$$\begin{aligned} \text{Excreción de creatinina} &= 28 - (\text{edad en años}/6) && \text{(en hombres)} \\ &= 22 - (\text{edad en años}/9) && \text{(en mujeres)} \end{aligned}$$

La excreción de creatinina que sea muy inferior a los valores expresados por la ecuación sugiere una recogida de orina incompleta. En mujeres por encima de los 30 años, por ejemplo, la excreción de creatinina es de 18 mg/kg por día (1.080 mg ÷ 60 kg), cuando ha sido obtenida una recogida completa de la orina [22 - (30/9) = 18,7].

El segundo error principal, la secreción de creatinina aumentada, se desarrolla precozmente en el curso de una enfermedad renal progresiva. Cuando cae la TFG, el aumento inicial de la concentración de creatinina del plasma aumenta el aporte de creatinina a las bombas secretoras proximales. Esto lleva a una elevación en la excreción de creatinina, ya que las bombas no están todavía saturadas¹⁹⁶. Con una TFG de entre 40 y 80 ml/min, por ejemplo, la cantidad absoluta de creatinina secretada puede haber aumentado en *más del 50%* con la secreción, justificando tanto como el 35% de la creatinina urinaria¹⁹⁶. Por consiguiente, el producto $U_{cr} \times V$ es más alto de lo que debería si la creatinina fuese excretada sólo por filtración glomerular, dando como resultado una posible marcada *sobreestimación* de la verdadera TFG¹⁹⁶⁻¹⁹⁸.

El efecto neto es que el aclaramiento de creatinina puede ser normal (> 90 ml/min) en aproximadamente la mitad de los pacientes con una verdadera TFG (como la medida por el aclaramiento de inulina) de 61 ml/min a 70 ml/min y una cuarta parte de aquellos con una TFG de 51 ml/min a 60 ml/min¹⁹⁷. Esta diferencia puede resultar proporcionalmente más acusada en pacientes con enfermedad renal más avanzada, en los que el aclaramiento de creatinina puede, en algunos casos, exceder a la TFG en más del doble¹⁹⁸.

Por lo tanto, el aclaramiento de creatinina no es una predicción segura de la medida de la TFG; todo lo que se puede concluir es que el aclaramiento de creatinina (calculado a par-

tir de una recogida completa de orina) *representa el límite alto en el que la verdadera TFG puede estar*. Además, el grado de secreción de creatinina parece variar con el tiempo, cambiando el aclaramiento de creatinina independientemente de las alteraciones en la TFG^{195,199,200}. En algunos casos, el cambio en el aclaramiento de creatinina es discordante con el cambio en la TFG. Como ejemplo, el grado de secreción de creatinina puede caer (a causa de mecanismos desconocidos) a la vez que la TFG está aumentada en los pacientes tratados con nefritis lúpica; esta mejoría, sin embargo, puede estar enmascarada por la ausencia de cambios o incluso la disminución en el aclaramiento de creatinina, si la disminución en la secreción es proporcionalmente mayor que el aumento en la filtración de creatinina^{199,200}.

La única vía para determinar la TFG de forma segura es la medida del aclaramiento de inulina o de un compuesto radiactivo, como el iotalamato o el DTPA^{195,201}. Desafortunadamente, la determinación del aclaramiento de inulina o de iotalamato no está disponible con frecuencia. Hay, sin embargo, dos alternativas que pueden proporcionar una estimación más segura de la TFG: promediar el aclaramiento de creatinina y urea (véase más abajo) y la medición del aclaramiento de creatinina durante la administración del bloqueante de los H₂ cimetidina, la cual es otro catión orgánico que inhibe competitivamente la secreción de creatinina.

La cimetidina debe ser administrada a dosis relativamente altas para predecir la inhibición de la secreción de creatinina en la mayoría de los pacientes^{202,203}. Como ejemplo, una pauta utilizada es una dosis oral única de 1.200 mg con sobrecarga de agua y recogida de orina entre las 3 y las 6 horas, tanto para el aclaramiento de creatinina como para el de inulina. La relación entre el aclaramiento de creatinina y el de inulina en condiciones basales fue de 1,5 (rango entre 1,14 y 2,27), lo que indicaba una secreción de creatinina sustancial. La relación descendió a 1,02 en ocho pacientes, pero permaneció elevada (1,33) en los restantes, que tuvieron una excreción urinaria de cimetidina más eficiente²⁰².

Sin embargo, es importante apreciar que el *conocimiento exacto de la TFG no es habitualmente requerido*, particularmente con la capacidad para medir los niveles plasmáticos de muchos de aquellos fármacos potencialmente tóxicos, que son normalmente excretados por el riñón (tales como la digoxina y los antibióticos aminoglucósidos). Es importante saber si la TFG está cambiando (lo cual puede generalmente determinarse a partir de la concentración plasmática de creatinina aisladamente), y si la TGF está disminuida en un paciente con enfermedad renal que tiene una concentración normal-alta de creatinina plasmática (véase más abajo).

Además de los potenciales errores implicados en el uso del aclaramiento de creatinina, existe un problema adicional: una enfermedad progresiva no está siempre asociada con una reducción significativa en la TFG, incluso si esta última es medida con seguridad. Como se menciona más arriba, la pérdida de nefronas está generalmente asociada con una hipertrofia compensadora y una hiperfiltración en las restantes nefronas normales o menos afectadas. Por lo tanto, en una enfermedad como la nefritis lúpica, la cicatrización glomerular progresiva puede suceder durante la fase de curación con una pequeña reducción en la TFG total^{200,204}. En este contexto, el paciente también puede ser controlado por otros signos de progresión de la enfermedad, tales como un aumento en la excreción de proteínas o en la presión sanguínea sistémica.

Creatinina plasmática y TFG

Los cambios en la TFG (en vez de una medida exacta de la TFG) pueden averiguarse generalmente a partir de la medida de la P_{cr} , una prueba rutinaria de laboratorio. En un sujeto en estado estable:

$$\text{Excreción de creatinina} = \text{producción de creatinina} \quad (2-7)$$

La excreción de creatinina es aproximadamente igual al total de la creatinina filtrada ($\text{TFG} \times P_{cr}$), mientras que la tasa de producción de creatinina es relativamente constante. Si hacemos estas sustituciones en la ecuación (2-7), entonces:

$$\text{TFG} \times P_{cr} = \text{constante} \quad (2-8)$$

Por lo tanto, *la concentración de creatinina plasmática varía inversamente con la TFG*. Si, por ejemplo, la TFG cae hasta el 50% la excreción de creatinina también se reduce. Por consiguiente, la nueva producción de creatinina se acumulará en el plasma hasta que la carga filtrada de nuevo iguale la tasa de producción. Excluyendo los cambios en la secreción tubular, esto ocurrirá cuando la P_{cr} sea doblada:

$$\text{TFG}/2 \times 2P_{cr} = \text{TFG} \times P_{cr} = \text{constante}$$

En los adultos, el rango normal de la P_{cr} es de 0,8 mg/dl a 1,3 mg/dl en hombres y de 0,6 mg/dl a 1,0 mg/dl en mujeres¹⁰⁸.

La producción de creatinina y la P_{cr} pueden ser influidas por los cambios en la dieta. La producción de creatinina está determinada por el contenido total de creatina corporal, el cual a su vez está determinado por el total de creatina sintetizada a partir de aminoácidos y carne directamente ingerida. Como ejemplo, la producción de creatinina puede estar aumentada por una dieta rica en proteínas o rica en carnes; este cambio, sin embargo, debe persistir por un periodo de semanas o meses antes de que la producción de creatinina (y por lo tanto la P_{cr}) sea aumentada significativamente, ya que sólo el 1% a 2% de la creatina extra es convertida en creatinina por día²⁰⁵. Además, el

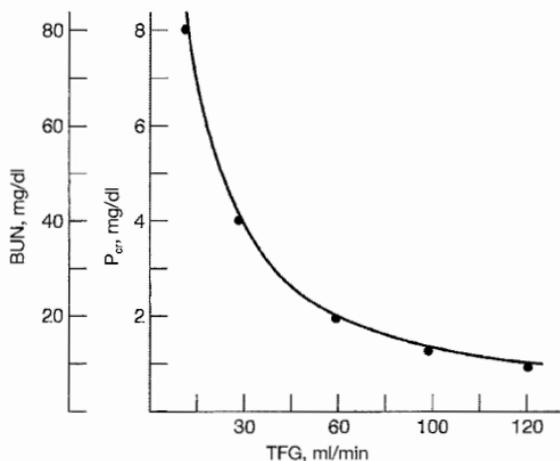


Figura 2-11. Relación idealizada en estado estable entre la concentración de creatinina plasmática (P_{cr}) o nitrógeno ureico plasmático (BUN), y la TFG.

aumento en la P_{cr} puede ser menor que el incremento en la producción, debido a que una dieta rica en proteínas también tiende a aumentar la TFG y por tanto la tasa de excreción de creatinina^{206,207}. Por otra parte, seguir una dieta libre de carne, puede disminuir la P_{cr} en tanto como el 15% sin ningún cambio en la verdadera TFG²⁰⁸. Un efecto más agudo puede producirse con la ingestión de carne cocinada, ya que el calentamiento facilita la conversión de creatina en creatinina. Como ejemplo, comiendo una hamburguesa de 400 g puede elevarse la excreción de creatinina de 350 mg a 450 mg (un 20% a 30% de aumento), y puede elevar de forma aguda la P_{cr} en más de 1mg/dl^{205,209}. Por lo tanto, la medida óptima de la P_{cr} se encuentra cuando el paciente está en ayunas. La idealizada relación recíproca entre la TFG y la P_{cr} está reflejada en la Fig. 2-11. Hay tres puntos importantes a tener en cuenta en esta relación:

En primer lugar, esta curva sólo es *válida en el estado estable*, cuando la P_{cr} es estable. Si por ejemplo, un paciente desarrolla un fracaso renal agudo con una repentina caída en la TFG desde 120 ml/min a 12 ml/min, la P_{cr} en el día 1 será normal, ya que no habrá habido tiempo para que la creatinina se acumule en el plasma. Después de 7 a 10 días, la P_{cr} se estabilizará alrededor de 10 mg/dl, un nivel acorde con la reducción de la TFG. El estado estable puede ser alterado por cambios en la producción de creatinina, así como en la excreción urinaria. Por lo tanto, un paciente malnutrido con una producción de creatinina reducida puede tener una P_{cr} estable a pesar de la caída en la TFG.

En segundo lugar, es importante apreciar la forma de la curva. En un paciente con función renal normal, un aparentemente menor aumento en la P_{cr} desde 1,0 a 1,5 mg/dl puede representar una caída marcada en la TFG desde 120 ml/min a 80 ml/min. En contraste, en un paciente con fracaso renal avanzado, un marcado aumento en la P_{cr} desde 6,0 mg/dl a 12,0 mg/dl refleja una reducción relativamente pequeña en la TFG desde 20 a 10 ml/min. Por lo tanto, la *elevación inicial en la P_{cr} representa la principal pérdida en la TFG*. Además, las reducciones progresivas en la TFG en pacientes con una enfermedad avanzada son más fáciles de detectar por la medida de la P_{cr} (la cual puede aparecer incrementada) que por la medida de la TFG (la cual puede caer por sólo unos pocos ml/min, un cambio que puede ser menor por la sensibilidad de la prueba)¹⁹⁵.

En tercer lugar, la relación entre la TFG y la P_{cr} es dependiente de la tasa de producción de creatinina, la cual está fundamentalmente en función de la masa muscular y de la ingesta de carne y proteínas. En la Figura 2-11, una TFG normal de 120 ml/min está asociada con una P_{cr} de 1,0 mg/dl. Aunque esto puede ser cierto para un hombre de 70 kg, una TFG similar en una mujer de 50 kg puede estar asociada con una P_{cr} de sólo 0,6 mg/dl. En este caso, una P_{cr} de 1,0 mg/dl no es normal y refleja una caída del 40% en la TFG.

Teniendo en cuenta los efectos del peso corporal, edad y sexo o masa muscular, la fórmula siguiente ha sido desarrollada para estimar el aclaramiento de creatinina (en ml/min) a partir de la P_{cr} en estado estable en un hombre adulto^{209,210}:

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal magro (en kg)}}{P_{cr} \times 72} \quad (2-9)$$

Este valor debe multiplicarse por 0,85 en mujeres, en las que el músculo supone una fracción menor del peso corporal.

El resultado obtenido con esta fórmula parece correlacionarse bastante bien con mediciones simultáneas del aclaramiento de creatinina. Su utilidad puede ilustrarse por la observación de que una P_{cr} de 1,4 mg/dl representa un aclaramiento de creatinina de 101 ml/min en un varón de 20 años y 85 kg de peso:

$$C_{cr} = \frac{(140 - 20) \times 85}{1,4 \times 72}$$

Sin embargo, un aclaramiento de creatinina de sólo 20 ml/min en una mujer de 80 años y 40 kg de peso:

$$C_{cr} = \frac{(140 - 80) \times 40 \times 0,85}{1,4 \times 72}$$

El último ejemplo llama la atención sobre el peligro de sobredosificación en los pacientes ancianos que tienen una función renal seriamente debilitada a pesar de tener una P_{cr} relativamente normal. El uso de esta simple fórmula puede ayudar a evitar este problema, pero no debería desplazar a la monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos cuando se administran agentes potencialmente tóxicos.

Una disminución similar en la producción de creatinina puede producirse en pacientes malnutridos, como los que padecen cirrosis. Además de la pérdida de masa muscular, la disminución de la ingesta de carne y quizá la producción hepática disminuida de creatina, el precursor de la creatinina, pueden desempeñar también un papel colaborador. El efecto neto es que algunos pacientes cirróticos con una aparentemente «normal» P_{cr} de 1 mg/dl a 1,3 mg/dl tienen una TFG (medida por el aclaramiento de inulina) que puede variar en el rango desde niveles tan bajos como 20 a 60 ml/min, hasta valores de aclaramiento normales, por encima de 100 ml/min^{211,212}. El bajo aporte de proteínas y la producción disminuida de urea (debida a la enfermedad hepática) también limitan el aumento en el nitrógeno ureico plasmático (BUN), que puede producirse cuando cae la TFG (Fig. 2-11).

Por lo tanto, la presencia de una disfunción renal sustancial puede estar enmascarada en pacientes cirróticos si sólo se miden el BUN y la P_{cr} . El cálculo del aclaramiento de creatinina subsanará parcialmente este problema, ya que la reducción en la producción de creatinina será valorada por una disminución en la excreción de la misma. Sin embargo, debido a la aumentada secreción de creatinina, el valor del aclaramiento obtenido puede sobreestimar la verdadera TFG en niveles tan altos como el 40% o más en pacientes con insuficiencia renal²¹².

En resumen, la P_{cr} tiende a variar inversamente con la TFG en el estado estable. Debido a esta relación, las medidas seriadas de la P_{cr} son habitualmente utilizadas para valorar a los pacientes con disfunción renal. Un aumento en la P_{cr} indica progresión de la enfermedad, mientras que una caída de la P_{cr} sugiere recuperación de la función renal (si la masa muscular y el aporte de carne permanecen relativamente constantes). Esto hace presumir que una P_{cr} estable significa enfermedad estable, aunque ésta podría ser una suposición incorrecta.

Limitaciones. Ahora está claro que la progresión significativa de la enfermedad puede suceder con *pequeños cambios o incluso sin cambios en la P_{cr}* en pacientes con una normal o casi normal TFG (>60 ml/min). Tres factores pueden contribuir a este problema,

dos de los cuales previenen o minimizan cualquier caída en la verdadera TFG, y uno de los cuales (la secreción aumentada de creatinina) puede limitar el aumento en la P_{cr} cuando la TFG cae:

1. La pérdida de nefronas lleva a una hiperfiltración compensadora en las restantes nefronas más normales, por esa razón se mantiene la TFG total a pesar de la existencia de una enfermedad activa continuada¹⁸⁴. En la nefritis lúpica, por ejemplo, la cicatrización glomerular progresiva puede estar asociada con cambios no detectables en la filtración glomerular, debido a la hipertrofia en los glomérulos normales o menos afectados²⁰⁴.
2. Las enfermedades glomerulares lesionan la membrana basal glomerular, y tienden a disminuir la TFG por disminución del área de la superficie efectiva disponible para la filtración. Este efecto, sin embargo, es contrarrestado por un aumento en la presión de los capilares glomerulares (P_{cg}) que tiende a mantener la TFG a pesar de la progresiva lesión glomerular¹¹⁷. El mecanismo por el cual ocurre esto no conoce en su totalidad; una reducción inicial en la TFG debida a una caída en

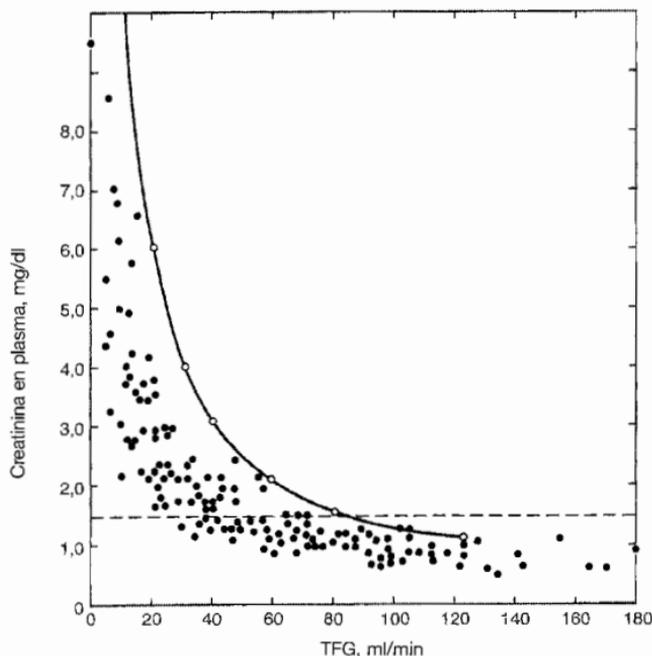


Figura 2-12. Relaciones entre la P_{cr} y la verdadera TFG (medida por el aclaramiento de inulina) en 171 pacientes con enfermedad glomerular. Los círculos claros unidos por una línea continua representan la idealizada relación entre estos parámetros, suponiendo que la creatinina fuese excretada exclusivamente por filtración glomerular (véase Fig. 2-11); la línea entrecortada representa el límite alto de la normalidad para la P_{cr} de 1,4 mg/dl. Con la variación de la TFG entre 120 y 60 ml/min en diferentes pacientes, se produce a menudo una pequeña elevación en la P_{cr} debida fundamentalmente a la secreción tubular aumentada. Una vez que la P_{cr} está por encima de 1,5 a 2,0 mg/dl (132 a 176 mol/L), la secreción tubular resulta saturada y la P_{cr} aumenta como se espera, con la consiguiente reducción en la TFG. (De Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD, *Kidney Int* 28: 830, 1985. Utilizado con autorización de *Kidney International*.)

el área de la superficie podría llevar a un flujo disminuido a la mácula densa y a la activación del *feedback* tubuloglomerular, el cual podría entonces elevar la TFG de nuevo a los niveles basales.

3. Cuando la TFG comienza a caer, el aumento en la P_{cr} es mermado o impedido por un aumento en la secreción tubular, como se ha descrito previamente¹⁹⁶. Los potenciales resultados de esta adaptación están ilustrados en la Figura 2-12. Aunque una caída en la TFG desde 120 ml/min a 60 ml/min debería teóricamente inducir a doblar la P_{cr} , muchos pacientes tienen sólo un pequeño aumento en la P_{cr} (tan pequeño como de 0,1 mg/dl a 0,2 mg/dl) debido a un aumento en la secreción tubular. Con enfermedad más avanzada ($P_{cr} > 1,5$ mg/dl a 2 mg/dl), la P_{cr} aumenta como se espera, presumiblemente debido a la saturación del mecanismo secretor.

La principal implicación clínica de estos hallazgos es que, en un paciente con enfermedad renal conocida, una P_{cr} que es estable a un nivel por debajo de 1,5 mg/dl no necesariamente refleja enfermedad estable. Por consiguiente, es importante buscar otros signos de progresión de la enfermedad, tales como una proteinuria aumentada, un sedimento urinario más activo, o una elevación en la presión sanguínea sistémica. Además, las variaciones en el grado de secreción de creatinina pueden causar que la P_{cr} varíe independientemente de la TFG^{199,200}. Por lo tanto, un aumento en la TFG puede no llevar a una reducción en la P_{cr} si esto está asociado con una disminución proporcional en la secreción de creatinina²⁰⁰.

Menos habitualmente, surge un error debido a una elevación en la P_{cr} medida sin ningún cambio en la TFG (o BUN). Esto se produce con mayor frecuencia debido a una comida rica en carne²⁰⁸, cetoacidosis (en la que el acetoacetato puede aumentar la P_{cr} por 0,5 mg/dl a 2 mg/dl o más, debido a que este es medido como un cromógeno no creatinínico)²¹³ o a la administración de cimetidina o del antimicrobiano trimetopríl (el cual es más frecuentemente administrado en combinación con sulfametoxazol), los cuales inhiben competitivamente la secreción de creatinina^{203,214,215}. En el último caso, la P_{cr} puede incrementarse en más de 0,4 mg/dl a 0,5 mg/dl²¹⁵. La ranitidina, otro bloqueante H_2 usado con frecuencia, tiene un efecto menos acusado en la alteración de la creatinina que la cimetidina debido a que es administrado en dosis mucho más bajas²¹⁴.

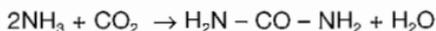
Debido a la variabilidad en la producción y secreción de creatinina, otros marcadores endógenos como el cistatina C, han sido valorados para la estimación de la TFG. La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular que es miembro de la superfamilia de las cistatinas de los cisteína proteasa inhibidores. Esto es producido por todas las células nucleadas, y su tasa de producción es relativamente constante, y no se altera por condiciones inflamatorias o cambios en la dieta. Los estudios preliminares sugieren que la concentración plasmática de cistatina C se correlaciona más adecuadamente con la TFG que la concentración plasmática de creatinina²¹⁷. Se desconoce cuándo estará disponible en la clínica la medición de niveles de cistatina C.

Nitrógeno ureico sanguíneo y TFG

Los cambios en la TFG también pueden detectarse por cambios en la concentración de urea en la sangre, medidos como BUN. Como la creatinina, la urea es excretada funda-

mentalmente por filtración glomerular, y el BUN tiende a variar inversamente con la TFG (Fig. 2-11).

Sin embargo, dos factores pueden alterar el BUN sin cambios en la TFG o la P_{cr} : los cambios en la producción y en la reabsorción tubular de urea. La urea se forma por el metabolismo hepático de los aminoácidos que no son utilizados para la síntesis de proteínas. Cuando los aminoácidos son desaminados, se produce amoniaco. El desarrollo de niveles tóxicos de amoniaco en la sangre se previene por la conversión de amoniaco (NH_3) en urea, en una reacción que puede ser resumida por la siguiente ecuación:



Por lo tanto, la producción de urea y de BUN está aumentada cuantos más aminoácidos son metabolizados en el hígado. Esto puede suceder con una dieta rica en proteínas, con una destrucción tisular aumentada (debida a traumatismo, hemorragia gastrointestinal o a la administración de corticosteroides) o con una disminución del anabolismo tisular (debido a tetraciclinas)²¹⁷. Por otra parte, la producción de urea y de BUN está reducida por enfermedad hepática severa o bajo aporte de proteínas.

El segundo factor es que la excreción de urea no está determinada únicamente por filtración glomerular. Aproximadamente del 40% al 50% de la urea filtrada es normalmente reabsorbido por los túbulos. Este proceso es pasivo, y es dirigido por el aumento de la concentración de urea en el fluido tubular que resulta de la reabsorción de sodio y agua. Por lo tanto, el transporte de urea está aumentado en estados hipovolémicos debido a un aumento en la reabsorción de sodio. El resultado neto es la excreción reducida de urea y una elevación en el BUN que no es debida a una caída en la TFG y por lo tanto no está asociada con un aumento en la P_{cr} ²¹⁷. Si se cumplen la mayor parte de las condiciones citadas, la relación entre el BUN y la P_{cr} es de 10 a 15,1. Cuando esta relación excede el 20:1, debe sospecharse una de las condiciones asociadas con producción aumentada de urea o depleción del volumen circulatorio efectivo²¹⁷.

En resumen, una reducción en la TFG da como resultado tanto un aumento del BUN como de la P_{cr} . Debido a la variabilidad en la producción y reabsorción de urea, la P_{cr} es un reflejo más fiable de la TFG. Por razones similares, el aclaramiento de urea no es una estimación segura de la TFG. Debido a que la urea es reabsorbida y el grado de reabsorción es variable, la cantidad de urea excretada es mucho menor que el total filtrado. Como resultado, el aclaramiento de urea es sólo del 50% al 70% del de la inulina²¹⁸.

La sobreestimación de la TFG con el aclaramiento de creatinina y la infraestimación con el aclaramiento de urea ha llevado a la conclusión de la pertinencia de utilizar la media de estos dos valores:

$$TFG = \frac{C_{cr} + C_{urea}}{2} \quad (2-10)$$

Esta ecuación puede ser más exacta en pacientes con enfermedad renal de moderada a avanzada ($P_{cr} > 2,5$ mg/dl)²¹⁹.

Cambios en la TFG con la edad

Varios estudios han sugerido una asociación entre edad y TFG disminuida, por varios mecanismos hipotéticos aunque no probados²²⁰. Por ejemplo, en el estudio *Longitudinal* de

Baltimore, se descubrió que la tasa media de descenso en el aclaramiento de creatinina es de 0,75 ml/min por año²²¹. Sin embargo, este y otros estudios pueden estar incompletos a causa de su dependencia de las medidas del aclaramiento de creatinina endógena y de la presencia de posibles factores de confusión.

En un esfuerzo por obtener una mayor correlación de dependencia entre la TFG y la edad, otro estudio que examinaba la TFG como medida por el aclaramiento de inulina, descubrió que la mayoría de los pacientes mayores con función cardiaca normal tenían aclaramientos medidos dentro del rango normal²²². Así, aunque la vejez parece disminuir las tasas de aclaramiento, las condiciones de comorbilidad pueden afectar significativamente a las medidas de la función renal entre tales pacientes, y la edad avanzada no está invariablemente asociada con una TFG disminuida²²³.

Resumen

La estimación de la TFG sigue siendo un método importante para monitorizar a los pacientes con enfermedad renal. Sin embargo, no se dispone de un método accesible para hacer esto correctamente. El aumento en la secreción tubular de creatinina, como la TFG comienza a caer gravemente, limita la validez del aclaramiento de creatinina. A partir de este test se puede sobreestimar la TFG en dos veces o más en pacientes con enfermedad renal moderada o avanzada¹⁹⁸, y esto se utiliza como un *límite superior* de la verdadera TFG. La P_{cr} tiende a variar inversamente con la TFG (mientras la masa muscular y la ingesta de carne sean relativamente constantes). Sin embargo, la secreción aumentada de creatinina puede minorizar cualquier aumento en la P_{cr} , como la TFG cae desde el nivel normal de 120 ml/min hasta de 60 ml/min a 80 ml/min.

Así, una P_{cr} estable que está por debajo de 1,5 mg/dl no significa necesariamente que la enfermedad renal sea estable. En esta ocasión, los aumentos en la presión sanguínea sistémica y/o en la actividad del análisis de orina puede ser la única clave de enfermedad progresiva (a menos que pueda medirse un aclaramiento de inulina o de iotalamato)¹⁹⁹. Sin embargo, una vez que la P_{cr} está por encima de 1,5 mg/dl a 2 mg/dl, la secreción tubular está saturada, y una P_{cr} estable hace improbable que esté ocurriendo un daño renal progresivo.

La variabilidad en la producción y la reabsorción tubular de urea hace del BUN un reflejo menos útil de la TFG que la P_{cr} . El principal uso clínico del BUN es el cálculo de la tasa $BUN - P_{cr}$, la cual, si está elevada, sugiere que la perfusión renal disminuida contribuye a la enfermedad renal (asumiendo que no está presente ninguna de las causas de producción aumentada de urea)²¹⁷.

Medida del flujo plasmático renal

Los principios del aclaramiento también se usan para medir el FPR en condiciones experimentales; este test tiene una utilidad clínica escasa. El paraminohipurato (PAH) es un indicador fácilmente medible que penetra en la orina por filtración glomerular y por el camino de secreción de los aniones orgánicos en el túbulo proximal. La combinación de la filtración y de la secreción produce la eliminación casi completa del PAH del plasma en un único paso por el riñón. Por lo tanto,

PAH que llega al riñón = PAH excretado

$$\text{FPR} \times P_{\text{PAH}} = U_{\text{PAH}} \times V$$

$$\text{FPR} = \frac{U_{\text{PAH}} \times V}{P_{\text{PAH}}} = C_{\text{PAH}} \quad (2-11)$$

Si se conoce el hematócrito (Hct), entonces el flujo sanguíneo renal (FSR) puede calcularse del siguiente modo:

$$\text{FSR} = \frac{C_{\text{PAH}}}{1 - \text{Hct}} \quad (2-12)$$

Los FPR y FSR normales en humanos son aproximadamente de 625 ml/min y 110 ml/min, respectivamente. Puesto que en realidad sólo del 85% al 90% del PAH es eliminado de la circulación en un único pase, el aclaramiento de PAH infraestimarán tanto el FPR como el FSR en un 10% a un 15%.

PROBLEMAS

2-1. Un hombre de 68 años es ingresado en el hospital con insuficiencia renal aguda. Se obtienen las siguientes concentraciones de creatinina plasmática:

| Día | Creatinina plasmática, mg/dl |
|-----|------------------------------|
| 1 | 1,0 |
| 2 | 3,0 |
| 3 | 4,9 |

Si el paciente pesa 70 kg, ¿cuál estimarías que fuera la TFG en el día 2?

2-2. La dopamina dilata tanto la arteriola aferente como la eferente. ¿Qué efecto tendrá esto en los siguientes factores?:

- Flujo sanguíneo renal.
- TFG (en relación con el cambio en el flujo sanguíneo renal).
- La fracción de filtración.
- La concentración de albúmina en los capilares peritubulares.

2-3. Un paciente con nefropatía diabética tiene insuficiencia renal crónica (la concentración de creatinina plasmática igual a 2,1 mg/dl) e hipertensión. Puede ser tratado con un inhibidor de la ECA, que principalmente dilata la arteriola eferente, o con otros agentes antihipertensivos, que principalmente dilatan la arteriola aferente. Asumiendo que cada forma de tratamiento es igual de efectiva para disminuir la presión sanguínea sistémica:

- Comparar los probables efectos de los dos regímenes sobre la presión hidráulica del capilar glomerular, P_{og} .
- ¿Podría ser esta diferencia clínicamente importante?

2-4. Se realiza una prueba de aclaramiento de creatinina en un varón de 80 Kg. Se obtienen los siguientes resultados:

$$\begin{aligned} P_{\text{cr}} &= 3,5 \text{ mg/dl} \\ \text{Volumen de orina en 24 horas} &= 800 \text{ ml} \\ U_{\text{cr}} &= 125 \text{ mg/dl} \end{aligned}$$

- Calcular el aclaramiento de creatinina.
- ¿Es ésta una estimación correcta de la TFG?

BIBLIOGRAFÍA

1. Beeuwkes R, Bonventre JV. Tubular organization and vascular-tubular relations in the dog kidney. *Am J Physiol* 229:695, 1975.
2. Abrahamson DR. Structure and development of the glomerular capillary wall and basement membrane. *Am J Physiol* 253:F783, 1987.
3. Reiser J, Kriz W, Kretzler M, Mundel P. The glomerular slit diaphragm is a modified adherens junction. *J Am Soc Nephrol* 11:2000, 1999.
4. Weber M. Basement membrane proteins. *Kidney Int* 41:620, 1992.
5. Natori Y, O'Meara YM, Manning EC, et al. Production and polarized secretion of basement membrane components by glomerular epithelial cells. *Am J Physiol* 262:R131, 1992.
6. Groffen AJ, Veerkamp JH, Monnens LA, van den Heuvel LP. Recent insights into the structure and functions of heparan sulfate proteoglycans in the human glomerular basement membrane. *Nephrol Dial Transplant* 14:2119, 1999.
7. Kashtan CE. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 9:1736, 1998.
8. Harvey SJ, Zheng K, Sado Y, et al. Role of distinct type IV collagen networks in glomerular development and function. *Kidney Int* 54:1857, 1998.
9. Ding J, Stitzel J, Berry P, et al. Autosomal recessive Alport syndrome: Mutation in the COL4A3 gene in a woman with Alport syndrome and posttransplant antiglomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol* 5:1714, 1995.
10. Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *N Engl J Med* 298:826, 1978.
11. Kanwar YS, Liu ZZ, Kashihara N, Wallner EI. Current status of the structural and functional basis of glomerular filtration and proteinuria. *Semin Nephrol* 11:390, 1991.
12. Fujigaki Y, Nagase M, Kobayasi S, et al. Intra-GBM site of the functional filtration barrier for endogenous proteins in rats. *Kidney Int* 43:567, 1993.
13. Blantz RC, Gabbai FB, Peterson O, et al. Water and protein permeability is regulated by glomerular slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 4:1957, 1994.
14. Daniels BS, Deen WM, Mayer G, et al. Glomerular permeability barrier in the rat. Functional assessment by in vitro methods. *J Clin Invest* 92:929, 1993.
15. Kerjaszki D. Dysfunction of cell biological mechanisms of visceral epithelial cells (podocytes) in glomerular diseases. *Kidney Int* 45:300, 1994.
16. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, et al. Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:7962, 1999.
17. Oliver JD III, Anderson S, Troy JL, et al. Determination of glomerular size-selectivity in the normal rat with ficoll. *J Am Soc Nephrol* 3:214, 1992.
18. Deen WM, Bridges CR, Brenner BM, Myers BD. Heteroporous model of glomerular size selectivity: Application to normal and nephrotic humans. *Am J Physiol* 249:F374, 1985.
19. Latta H. An approach to the structure and function of the mesangium. *J Am Soc Nephrol* 2 (suppl):S65, 1992.
20. Scandling JD, Black VM, Deen WM, Myers BD. Glomerular permselectivity in healthy and nephrotic humans. *Adv Nephrol* 21:159, 1992.
21. Groggel GC, Stevenson J, Hovingh P, et al. Changes in heparan sulfate correlate with increased glomerular permeability. *Kidney Int* 33:517, 1988.
22. Sawada H, Stukenbrok H, Kerjaszki D, Farquhar MG. Epithelial polyanion (podocalyxin) is found in the sides but not the soles of the foot processes of the glomerular epithelium. *Am J Pathol* 125:309, 1986.
23. Comper WD, Glasgow EF. Charge selectivity in kidney ultrafiltration. *Kidney Int* 47:1242, 1995.
24. Osicka TM, Comper WD. Glomerular charge selectivity for anionic and neutral horseradish peroxidase. *Kidney Int* 42:1630, 1995.
25. Guasch A, Deen WM, Myers BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest* 92:2274, 1993.

26. Ota Z, Shikata K, Ota K. Nephrotic tunnels in glomerular basement membrane as revealed by a new electron microscopic method. *J Am Soc Nephrol* 4:1965, 1994.
27. Shemesh O, Ross JC, Deen WM, et al. Nature of the glomerular capillary injury in human membranous nephropathy. *J Clin Invest* 77:868, 1986.
28. Shemesh O, Ross JC, Deen WM, et al. Nature of the glomerular capillary injury in human membranous glomerulopathy. *J Clin Invest* 77:868, 1986.
29. Golbetz H, Black V, Shemesh O, Myers BD. Mechanism of the antiproteinuric effect of indomethacin in nephrotic humans. *Am J Physiol* 256:F44, 1989.
30. Sharon Z, Schwartz MM, Pauli BU, Lewis EJ. Kinetics of glomerular visceral epithelial cell phagocytosis. *Kidney Int* 14:526, 1978.
31. Savage CO. The biology of the glomerulus: Endothelial cells. *Kidney Int* 45:314, 1994.
32. Ishino T, Kobayashi R, Wakui H, et al. Biochemical characterization of contractile proteins of rat cultured mesangial cells. *Kidney Int* 39:1118, 1991.
33. Davies M. The mesangial cell: A tissue culture view. *Kidney Int* 45:320, 1994.
34. Hugo C, Shankland SJ, Bowen-Pope DF, et al. Extraglomerular origin of the mesangial cell after injury. A new role of the juxtaglomerular apparatus. *J Clin Invest* 100:786, 1997.
35. Striker GE, Striker LJ. Glomerular cell culture. *Lab Invest* 53:122, 1985.
36. Moriyama T, Fujibayashi M, Fujiwara Y, et al. Angiotensin II stimulates interleukin-6 release from cultured mouse mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 6:95, 1995.
37. Kusner DJ, Luebbbers EL, Nowinski RJ, et al. Cytokine- and LPS-induced synthesis of interleukin-8 from human mesangial cells. *Kidney Int* 39:1240, 1991.
38. Schreiner GF. The mesangial phagocyte and its regulation of contractile biology. *J Am Soc Nephrol* 2(suppl):S74, 1992.
39. Skott O, Jensen BL. Cellular and intrarenal control of renin secretion. *Clin Sci* 84:1, 1993.
40. Toffelmire EB, Slater K, Corvol P, et al. Response of prorenin and active renin to chronic and acute alterations of renin secretion in normal humans. Studies using a direct immunoradiometric assay. *J Clin Invest* 83:679, 1989.
41. Gomez RA, Chevalier RL, Everett AD. Recruitment of renin gene-expressing cells in adult rat kidney. *Am J Physiol* 259:F660, 1990.
42. Hosoi M, Kim S, Takada T, et al. Effects of prorenin on blood pressure and plasma renin concentrations in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 262:E234, 1992.
43. Shaw KJ, Do YS, Kjos S, et al. Human decidua is a major source of renin. *J Clin Invest* 83:2085, 1989.
44. Nushiro N, Ito S, Carretero OA. Renin release from microdissected superficial, midcortical, and juxtamedullary afferent arterioles in rabbits. *Kidney Int* 38:426, 1990.
45. Naftilan AJ, Zuo WM, Ingelfinger J, et al. Localization and differential regulation of angiotensinogen mRNA expression in the vessel wall. *J Clin Invest* 88:1300, 1991.
46. Schunkert H, Ingelfinger JR, Hirsch AT, et al. Evidence for tissue specific activation of renal angiotensinogen mRNA expression in chronic stable experimental heart failure. *J Clin Invest* 90:1523, 1992.
47. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 153:937, 1993.
48. Kifor I, Moore TJ, Fallo F, et al. Potassium-stimulated angiotensin release from superfused adrenal capsules and enzymatically digested cells of the zona glomerulosa. *Endocrinology* 129:823, 1991.
49. Wagner C, Jensen BL, Kramer BK, Kurtz A. Control of the renal renin system by local factors. *Kidney Int* 54(suppl 67):S-78, 1998.
50. Wilkes BM, Mento PF, Pearl AR, et al. Plasma angiotensins in anephric humans: Evidence for an extrarenal angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol* 17:419, 1991.
51. Ingelfinger JR, Zuo WM, Fon EA, et al. In situ hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. An hypothesis for the intrarenal renin angiotensin system. *J Clin Invest* 85:417, 1990.

52. Yanagawa N. Potential role of local luminal angiotensin II in proximal tubule sodium transport. *Kidney Int* 39(suppl 32):S-33, 1991.
53. Seikaly MG, Arant BS Jr, Seney FD Jr. Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat. *J Clin Invest* 86:1352, 1990.
54. Redgrave J, Rabinow S, Hollenberg NK, Williams GH. Correction of abnormal renal blood flow response to angiotensin II by converting enzyme inhibition in essential hypertension. *J Clin Invest* 75:1285, 1985.
55. Oliver JA, Sciacca RR. Local generation of angiotensin II as a mechanism of regulation of peripheral vascular tone in the rat. *J Clin Invest* 74:1247, 1984.
56. Wenting GJ, DeBruyn HB, Man in't Veld AJ, et al. Hemodynamic effects of captopril in essential hypertension, renovascular hypertension and cardiac failure: Correlations with short- and long-term effects on plasma renin. *Am J Cardiol* 49:1453, 1982.
57. Bader M, Zhao Y, Sander M, et al. Role of tissue renin in the pathophysiology of hypertension in TGR(mREN2) 27 rats. *Hypertension* 19:681, 1992.
58. Hilgers KF, Peters J, Veelken R, et al. Increased vascular angiotensin formation in female rats harboring the mouse *Ren-2* gene. *Hypertension* 19:687, 1992.
59. Hall JE. Intrarenal actions of converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 2:875, 1989.
60. Ischikawa I, Harris RC. Angiotensin actions in the kidney: Renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 40:583, 1991.
61. Goodfriend TL, Elliot ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 334:1649, 1996.
62. Murphy TJ, Alexander RW, Griendling KK, et al. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* 351:233, 1991.
63. Stoll M, Steckelind UM, Paul M, et al. The angiotensin AT₂-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 95:651, 1995.
64. Quan A, Baum M. Effect of luminal angiotensin II receptor antagonists on proximal tubule transport. *Am J Hypertens* 12:499, 1999.
65. Cogan MG. Angiotensin II: A potent controller of sodium transport in the early proximal tubule. *Hypertension* 15:451, 1990.
66. Quan A, Baum M. Regulation of proximal tubule transport by angiotensin II. *Semin Nephrol* 17:423, 1997.
67. Liu F-Y, Cogan MG. Angiotensin II stimulates early proximal bicarbonate absorption in the rat by decreasing cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 84:83, 1989.
68. Liu-F-Y, Cogan MG. Role of protein kinase C in proximal bicarbonate absorption and angiotensin signalling. *Am J Physiol* 258:F927, 1990.
69. Geigel J, Giebisch G, Boron WF. Angiotensin II stimulates both Na⁺-H⁺ exchange and Na⁺/HCO₃⁻ cotransport in the rabbit proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:7917, 1990.
70. Cogan MG, Xie M-H, Liu F-Y, et al. Effects of DuP 753 on proximal nephron and renal transport. *Am J Hypertens* 4:315s, 1991.
71. Scholz H, Kurtz A. Role of protein kinase C in renal vasoconstriction caused by angiotensin II. *Am J Physiol* 259:C421, 1990.
72. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J Clin Invest* 80:443, 1987.
73. Purdy RE, Weber MA. Angiotensin II amplification of α -adrenergic vasoconstriction: Role of receptor reserve. *Circ Res* 63:748, 1988.
74. Clemson B, Gaul L, Gubin SS, et al. Prejunctional angiotensin II receptors. Facilitation of norepinephrine release in the human forearm. *J Clin Invest* 93:684, 1994.
75. Watkins L Jr, Burton JA, Haber E, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in congestive failure in conscious dogs. *J Clin Invest* 57:1606, 1976.
76. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 31:1402, 1987.
77. Schroeder ET, Anderson JH, Goldman SH, Streeten DHP. Effect of blockade of angiotensin II on blood pressure, renin and aldosterone in cirrhosis. *Kidney Int* 9:511, 1976.
78. Rasmussen H. The calcium messenger system. *N Engl J Med* 314:1164, 1986.

79. Stern N, Golub M, Novawa K, et al. Selective inhibition of angiotensin II-mediated vasoconstriction by lipoxygenase blockade. *Am J Physiol* 257:H434, 1989.
80. Myers BD, Deen WM, Brenner BM. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ Res* 37:101, 1975.
81. Yuan BH, Robinette JB, Conger JD. Effect of angiotensin II and norepinephrine on isolated rat afferent and efferent arterioles. *Am J Physiol* 258:F741, 1990.
82. Hegeraas KJ, Aukland K. Interlobular arterial resistance: Influence of renal arterial pressure and angiotensin II. *Kidney Int* 31:1291, 1987.
83. Wilcox CS, Welch WJ, Snellen H. Thromboxane mediates renal hemodynamic response to infused angiotensin II. *Kidney Int* 40:1090, 1991.
84. Denton KM, Fennessy PA, Alcorn D, Anderson WP. Morphometric analysis of the actions of angiotensin II on renal arterioles and glomeruli. *Am J Physiol* 262:F367, 1992.
85. Carmines PK, Mitchell KD, Navar LG. Effect of calcium antagonists on renal hemodynamics and glomerular function. *Kidney Int* 41(suppl 36):S-43, 1992.
86. Stahl RAK, Paravicini M, Schollmeyer P. Angiotensin II stimulation of prostaglandin E₂ and 6-keto-F_{1α} formation by isolated human glomeruli. *Kidney Int* 26:30, 1984.
87. Oliver JA, Pinto J, Sciacca RR, Cannon PJ. Increased renal secretion of norepinephrine and prostaglandin E₂ during sodium depletion in the dog. *J Clin Invest* 66:748, 1980.
88. Vallotton M, Gerber C, Dolci W, Wüthrich RP. Interaction of vasopressin and angiotensin II in stimulation of prostacyclin synthesis in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 257:E617, 1989.
89. Ichikawa I, Pfeffer JM, Pfeffer MA, et al. Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res* 55:669, 1984.
90. Ingelfinger JR, Pratt RE, Ellison K, Dzau V. Sodium regulation of angiotensinogen mRNA expression in rat kidney cortex and medulla. *J Clin Invest* 78:1311, 1986.
91. Bock HA, Hermle M, Brunner FP, Thiel G. Pressure dependent modulation of renin release in isolated perfused glomeruli. *Kidney Int* 41:275, 1992.
92. Freeman RH, Davis JO, Villareal D. Role of renal prostaglandins in the control of renin release. *Circ Res* 54:1, 1984.
93. Kopp U, DiBona GF. Interaction of renal β_1 -adrenoreceptors and prostaglandins in reflex renin release. *Am J Physiol* 244:F418, 1983.
94. Lorenz JN, Weihprecht H, Schnermann J, et al. Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am J Physiol* 260:F486, 1991.
95. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, et al. Effect of chloride on renal and blood pressure responses to sodium chloride. *Ann Intern Med* 98(part 2):817, 1983.
96. Jones-Dombi T, Churchill P. The baroreceptor mechanism for controlling renin secretion: Effect of calcium channel blockers. *J Pharmacol Exp Ther* 266:274, 1993.
97. Ho S, Carretero OA, Abe K, et al. Effect of prostanoids on renin release from rabbit afferent arterioles with and without macula densa. *Kidney Int* 35:1138, 1989.
98. Data JL, Berber JG, Crump WJ, et al. The prostaglandin system: A role in canine baroreceptor control of renin release. *Circ Res* 42:454, 1978.
99. Lapointe J-Y, Bell PD, Cardinal J. Direct evidence for apical Na⁺:2Cl⁻:K⁺ cotransport in macula densa cells. *Am J Physiol* 258:F1466, 1990.
100. Schlatter E, Salomonsson M, Persson AEG, Greger R. Macula densa cells sense luminal NaCl concentration via furosemide sensitive Na⁺:2Cl⁻:K⁺ cotransport. *Pfluegers Arch* 414:286, 1989.
101. Martinez-Maldonado M, Gely R, Tapia E, Benabe JE. Role of macula densa in diuretic-induced renin release. *Hypertension* 16:261, 1990.
102. Spielman WS, Arend JS. Adenosine receptors and signalling in the kidney. *Hypertension* 17:117, 1991.

103. Weinprecht H, Lorenz JN, Schnermann J, et al. Effect of adenosine₁-receptor blockade on renin release from rabbit isolated perfused juxtaglomerular apparatus. *J Clin Invest* 85:1622, 1990.
104. Greenberg SG, Lorenz JN, He X, et al. Effect of prostaglandin synthesis inhibition on macula densa-stimulated renin secretion. *Am J Physiol* 265:F578, 1993.
105. Traynor TR, Smart A, Briggs JP, Schnermann J. Inhibition of macula densa-stimulated renin secretion by pharmacological blockade of cyclooxygenase-2. *Am J Physiol* 277:F706, 1999.
106. Henrich WL, Schrier RW, Berl T. Mechanisms of renin secretion during hemorrhage in the dog. *J Clin Invest* 64:1, 1979.
107. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls G, et al. Effect of physiological levels of atrial natriuretic peptide on hormone secretion: Inhibition of angiotensin-induced aldosterone secretion and renin release in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 65:765, 1987.
108. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 32:65, 1962.
109. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed. Saunders, Philadelphia, 1991, chap. 16.
110. Maddox DA, Deen WM, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration. VI. Studies in the primate. *Kidney Int* 5:271, 1974.
111. Brenner BM, Humes HD. Mechanics of glomerular ultrafiltration. *N Engl J Med* 297:148, 1977.
112. Arendshorst W, Gottschalk CW. Glomerular ultrafiltration dynamics: Historical perspective. *Am J Physiol* 248:F163, 1985.
113. Savin VJ. Ultrafiltration in single isolated human glomeruli. *Kidney Int* 24:748, 1983.
114. Brenner BM, Troy JL, Daugharty TM, et al. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. II. Plasma-flow dependence of GFR. *Am J Physiol* 223:1184, 1972.
115. Renkin E, Robinson R. Glomerular filtration. *N Engl J Med* 290:785, 1974.
116. Dworkin LD, Ichikawa I, Brenner BM. Hormonal modulation of glomerular function. *Am J Physiol* 244:F95, 1983.
117. Kaizu K, Marsh D, Zipser R, Glasscock RJ. Roles of prostaglandins and angiotensin II in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 28:629, 1985.
118. Yarger WE, Aynedjian HS, Bank N. A micropuncture study of postobstructive diuresis in the rat. *J Clin Invest* 51:625, 1972.
119. Steinhausen M, Endlich K, Wiegman DL. Glomerular blood flow. *Kidney Int* 38:769, 1990.
120. Navar LG. Renal autoregulation: Perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol* 234:F357, 1978.
121. Hall JE, Guyton AC, Jackson TE, et al. Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 233:F366, 1977.
122. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circ Res* 59:483, 1986.
123. Casellas D, Moore LC. Autoregulation and tubuloglomerular feedback in juxtaglomerular arterioles. *Am J Physiol* 258:F660, 1990.
124. Harder DR, Gilbert R, Lombard JH. Vascular muscle cell depolarization and activation in renal arteries on elevation on transmural pressure. *Am J Physiol* 253:F778, 1987.
125. Hayashi K, Epstein M, Loutzenheiser R. Pressure-induced vasoconstriction of renal microvessels in normotensive and hypertensive rats: Studies in isolated perfused hydronephrotic kidney. *Circ Res* 65:1475, 1989.
126. Carmines PK, Fowler BC, Bell PD. Segmentally distinct effects of depolarization on intracellular $[Ca^{2+}]_i$ in renal arterioles. *Am J Physiol* 265:F677, 1993.
127. Schnermann J, Briggs JP, Weber PC. Tubuloglomerular feedback, prostaglandins, and angiotensin in the autoregulation of glomerular filtration rate. *Kidney Int* 25:53, 1984.
128. Beierwaltes WH, Sigmon DH, Carretero OA. Endothelium modulates renal blood flow but not autoregulation. *Am J Physiol* 262:F943, 1992.
129. Kastner PR, Hall JE, Guyton AC. Control of glomerular filtration rate: Role of intrarenally formed angiotensin II. *Am J Physiol* 246:F897, 1984.

130. Hricik DE, Dunn MJ. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor-induced renal failure: Causes, consequences, and diagnostic uses. *J Am Soc Nephrol* 1:845, 1990.
131. Jackson B, Matthews PG, McGrath BP, Johnston CI. Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: Frequency of reversible renal failure. *Lancet* 1:225, 1984.
132. Hricik DE. Captopril induced renal insufficiency and the role of sodium balance. *Ann Intern Med* 103:222, 1985.
133. Wenting GJ, Tan-Tjong HL, Derx FHM, et al. Split renal function after captopril in unilateral renal artery stenosis. *Br Med J* 288:886, 1984.
134. Michel J-B, Dussaule J-C, Choudat L, et al. Effect of antihypertensive treatment in one-clip, two kidney hypertension in rats. *Kidney Int* 29:1011, 1986.
135. Textor SE, Novick A, Tarazi RC, et al. Critical renal perfusion pressure for renal function in patients with bilateral atherosclerotic renal vascular disease. *Ann Intern Med* 102:308, 1985.
136. Packer M, Lee WH, Medina N, et al. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 106:346, 1987.
137. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] trial). *Am J Cardiol* 70:492, 1992.
138. Blantz RC, Pelayo JC. A functional role for the tubuloglomerular feedback mechanism. *Kidney Int* 25:739, 1984.
139. Briggs JP, Schnermann J. The tubuloglomerular feedback mechanism: Functional and biochemical aspects. *Ann Rev Physiol* 49:251, 1987.
140. Schnermann J, Traynor T, Yang T, et al. Tubuloglomerular feedback: New concepts and developments. *Kidney Int* 54(suppl 67):S-40, 1998.
141. Moore LC. Tubuloglomerular feedback and SNGFR autoregulation in the rat. *Am J Physiol* 247:F267, 1984.
142. Moore LC, Casellas D. Tubuloglomerular feedback dependence of autoregulation in rat juxtaglomerular afferent arterioles. *Kidney Int* 37:1402, 1990.
143. Kalkskog O, Marsh DJ. Tubuloglomerular feedback-initiated vascular interactions between adjacent nephrons in the rat kidney. *Am J Physiol* 259:F60, 1990.
144. Schnermann J, Briggs JP. Restoration of tubuloglomerular feedback in volume-expanded rats by angiotensin II. *Am J Physiol* 259:F565, 1990.
145. Schnermann J, Briggs JP. Effect of angiotensin and other pressor agents on tubuloglomerular feedback responses. *Kidney Int* 38(suppl 30): S-77, 1990.
146. Navar LG, Saccomani G, Mitchell KD. Synergistic intrarenal actions of angiotensin on tubular reabsorption and renal hemodynamics. *Am J Hypertens* 4:90, 1991.
147. Weihprecht H, Lorenz JN, Briggs JO, Schnermann J. Vasomotor effects of purinergic agonists in isolated rabbit afferent arterioles. *Am J Physiol* 263:F1026, 1992.
148. Schnermann J, Weihprecht H, Briggs JP. Inhibition of tubuloglomerular feedback by adenosine₁ receptor blockade. *Am J Physiol* 258:F553, 1990.
149. Thomson S, Bao D, Deng A, Vallon V. Adenosine formed by 5'-nucleotidase mediates tubuloglomerular feedback. *J Clin Invest* 106:289, 2000.
150. Navar LG, Insocho EW, Ibarrola M, Carmines PK. Communication between the macula densa cells and the afferent arteriole. *Kidney Int* 39(suppl 32):S-78, 1991.
151. Welch WJ, Wilcox CS. Potentiation of tubuloglomerular feedback in the rat by thromboxane mimetic. *J Clin Invest* 89:1857, 1992.
152. Navar LG. Integrating multiple paracrine regulators of renal microvascular dynamics. *Am J Physiol* 274:F433, 1998.
153. Thompson SC, Bachmann S, Bostanjoglo M, et al. Temporal adjustment of the juxtaglomerular apparatus during sustained inhibition of proximal reabsorption. *J Clin Invest* 104:1149, 1999.
154. Welch WJ, Wilcox CS, Thomson SC. Nitric oxide and tubuloglomerular feedback. *Semin Nephrol* 19:25, 1999.

155. Wilcox CS, Welch WJ. TGF and nitric oxide: Effects of salt intake and salt-sensitive hypertension. *Kidney Int* 55(suppl 55): S-9, 1996.
156. Persson B-E, Sakai T, Marsh DJ. Juxtaglomerular hypertonicity in *Amphiuma*: Tubular origin—TGF signal. *Am J Physiol* 254:F445, 1988.
157. Moore LC. Interaction of tubuloglomerular feedback and proximal nephron reabsorption in autoregulation. *Kidney Int* 22(suppl 12):S-173, 1982.
158. Thurau K. Acute renal success: The unexpected logic of oliguria in acute renal failure. *Am J Med* 61:308, 1976.
159. Leyssac PP, Karlsten FM, Skott O. Dynamics of intrarenal pressures and glomerular filtration rate after acetazolamide. *Am J Physiol* 261:F169, 1991.
160. Seely JF, Dirks JH. Micropuncture study of hypertonic mannitol diuresis in the proximal and distal tubule of the dog kidney. *J Clin Invest* 48:2330, 1969.
161. Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, et al. Estimated central blood volume in cirrhosis: Relationship to sympathetic nervous activity, β -adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* 16:1163, 1992.
162. Tucker BJ, Mundy CA, Blantz RC. Adrenergic and angiotensin II influences on renal vascular tone in chronic sodium depletion. *Am J Physiol* 252:F811, 1987.
163. Persson PB, Ehmke H, Nafz B, Kircheim HR. Sympathetic modulation of renal autoregulation by carotid occlusion in conscious dogs. *Am J Physiol* 258:F364, 1990.
164. Bonaulet J-P, Pradelles P, Farman N. Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron. *Am J Physiol* 253:F377, 1987.
165. Schor N, Ichikawa I, Brenner BM. Glomerular adaptations to chronic dietary salt restriction or excess. *Am J Physiol* 238:F428, 1980.
166. Johnston PA, Bernard DB, Perrin NS, et al. Control of rat renal vascular resistance during alterations in sodium balance. *Circ Res* 48:728, 1981.
167. Oates JA, Fitzgerald GA, Branch RA, et al. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A_2 formation. *N Engl J Med* 319:761, 1988.
168. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 32:1, 1987.
169. Kilcoyne MM, Schmidt DH, Cannon PJ. Intrarenal blood flow in congestive heart failure. *Circulation* 47:786, 1973.
170. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in patients with cirrhosis. *Am J Med* 49:175, 1970.
171. Stein JH, Boonjarern S, Maux RC, Ferris TF. Mechanism of the redistribution of renal cortical blood flow during hemorrhagic hypotension in the dog. *J Clin Invest* 52:39, 1973.
172. Bruns FJ, Alexander EA, Riley AL, Levinsky NG. Superficial and juxtamedullary nephron function during saline loading in the dog. *J Clin Invest* 53:971, 1974.
173. Weidmann P, Hasler L, Gnadinger MP, et al. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J Clin Invest* 77:734, 1986.
174. Lüscher TF, Bock HA, Yang Z, Diederich D. Endothelium-derived relaxing and contracting factors: Perspectives in nephrology. *Kidney Int* 39:575, 1991.
175. Edwards RM, Trizna W, Ohlstein EH. Renal microvascular effects of endothelin. *Am J Physiol* 259:F217, 1990.
176. Kohan DE. Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Dis* 29:2, 1997.
177. Chou S-Y, Dahnar A, Porush JG. Renal actions of endothelin: Interaction with prostacyclin. *Am J Physiol* 259:F645, 1990.
178. Kon V, Yoshioka T, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular actions of endothelin in vivo. *J Clin Invest* 83:1762, 1989.
179. Kon V, Sugiura M, Inagami T, et al. Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. *Kidney Int* 37:1487, 1990.
180. Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest* 91:2144, 1993.

181. Rademacher J, Forstermann U, Frohlich JC. Endothelium-derived relaxing factor influences renal vascular resistance. *Am J Physiol* 259:F9, 1990.
182. Berthold H, Just A, Kirchheim HR, et al. Interaction between nitric oxide and endogenous vasoconstrictors in control of blood flow. *Hypertension* 34:1254, 1999.
183. Jacobson HR, Klahr S. Chronic renal failure: Pathophysiology; Management. *Lancet* 338:419,423, 1991.
184. Olson JL, Heptinstall RM. Nonimmunologic mechanisms of glomerular injury. *Lab Invest* 1988, 59:564, 1988.
185. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, Brenner BM. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 36:526, 1989.
186. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82:5963, 1985.
187. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334:939, 1996.
188. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 352:1252, 1998.
189. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456, 1993.
190. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: Long-term follow-up of patients in the Captopril study. *Am J Kidney Dis* 34:308, 1999.
191. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330:877, 1994.
192. Levy AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: What have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 10:2426, 1999.
193. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 31:954, 1998.
194. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 324:78, 1991.
195. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38:167, 1990.
196. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28:830, 1985.
197. Kim KE, Onesti G, Ramirez O, et al. Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. *Br Med J* 4:11, 1969.
198. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2:337, 1982.
199. Petri M, Bockenstedt L, Colman J, et al. Serial assessment of glomerular filtration rate in lupus nephropathy. *Kidney Int* 34:832, 1988.
200. Myers BD, Chagnac A, Golbetz H, et al. Extent of glomerular injury in active and resolving lupus nephritis: A theoretical analysis. *Am J Physiol* 260:F717, 1991.
201. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: Simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and inulin. *Am J Kidney Dis* 16:224, 1990.
202. van Acker BAC, Koomen GCM, Koopman MG, et al. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 340:1326, 1992.
203. Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JFM, Koene RAP. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int* 40:1171, 1991.
204. Chagnac A, Kiberd BA, Farinas MC, et al. Outcome of the acute glomerular injury in proliferative lupus nephritis. *J Clin Invest* 84:922, 1989.

205. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, et al. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int* 36(suppl 27):S-73, 1989.
206. Castellino P, Levin R, Shohat J, DeFronzo RA. Effect of specific amino acid groups on renal hemodynamics in humans. *Am J Physiol* 258:F992, 1990.
207. Kontessis P, Jones S, Dodds R, et al. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int* 38:136, 1990.
208. Payne RB. Creatinine clearance: A redundant clinical investigation. *Ann Clin Biochem* 23:243, 1986.
209. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:13, 1976.
210. Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, Weslowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 62:249, 1992.
211. Papadakis MA, Ariefi AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am J Med* 82:945, 1987.
212. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitation of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 154:201, 1994.
213. Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med* 93:2800, 1980.
214. Rocci ML Jr, Vlasses PH, Ferguson RK. Creatinine serum concentrations and H₂-receptor antagonists. *Clin Nephrol* 22:814, 1984.
215. Berg KJ, Gjellestad A, Nordby G, et al. Renal effects of trimethoprim in cyclosporin- and azathioprine-treated kidney allografted patients. *Nephron* 43:218, 1989.
216. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 47:312, 1995.
217. Dossetor JB. Creatininemia versus uremia: The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia. *Ann Intern Med* 65:1287, 1966.
218. Smith HW, Goldring W, Chasis H. The measurement of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney. *J Clin Invest* 17:263, 1938.
219. Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, et al. Glomerular filtration rate determination in patients with chronic renal disease. *JAMA* 199:252, 1967.
220. Rodriguez-Puyol D. The aging kidney. *Kidney Int* 54:2247, 1998.
221. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 26:861, 1984.
222. Fliser D, Franek E, Joest M. Renal function in the elderly: Impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 51:1196, 1997.
223. Fliser D, Franek E, Ritz E. Renal function in the elderly—Is the dogma of an inexorable decline of renal function correct (editorial)? *Nephrol Dial Transplant* 12:1553, 1997.

Túbulo proximal

El fluido filtrado en el glomérulo entra en el túbulo proximal, donde aproximadamente del 55% al 60% del filtrado se reabsorbe normalmente¹. El principal acontecimiento en la función del túbulo proximal es el transporte activo de Na^+ , el cual permite entonces que el agua y muchos otros solutos filtrados sean reabsorbidos *pasivamente* en una reabsorción que es isoosmótica con respecto al plasma. Además, algunos solutos son secretados en vez de ser reabsorbidos en este segmento, entre ellos los iones hidrógeno y los aniones y cationes orgánicos.

Aunque el túbulo proximal desempeña un papel principal en el transporte de solutos, el grado de reabsorción de los solutos individuales no es uniforme. Casi toda la glucosa y los aminoácidos filtrados son reabsorbidos en este segmento, pero sólo alrededor del 90% del HCO_3^- , el 65% del Na^+ y el 55% del Cl^- (Fig. 3-1)¹. Este capítulo revisará los aspectos básicos de la forma en que el túbulo proximal realiza selectivamente estas funciones, así como algunas implicaciones clínicas de las relaciones entre la reabsorción de Na^+ y los otros solutos en el filtrado.

ANATOMÍA

El túbulo proximal tiene un segmento contorneado, que se inicia en el glomérulo, y después un segmento recto (*pars recta*), la cual termina en la médula externa, en la porción descendente del asa de Henle (véase Fig. 1-3). Sin embargo, algunos exámenes en profundidad han revelado la existencia de tres segmentos proximales distintos con diferentes tipos celulares: S_1 en el segmento contorneado inicial; S_2 en el segmento contorneado final y en la *pars recta* inicial; y S_3 en el resto de la *pars recta* (Fig. 3-2)². Estos tipos celulares pueden ser aislados con relativa pureza mediante el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las peptidasas de la superficie celular, únicamente expresadas en cada uno de los tipos, tales como la leucina aminopeptidasa en el segmento S_3 .

Las células en los diferentes segmentos proximales están, en cierto grado, asociadas con diferentes características funcionales. El segmento S_1 , por ejemplo, es un punto

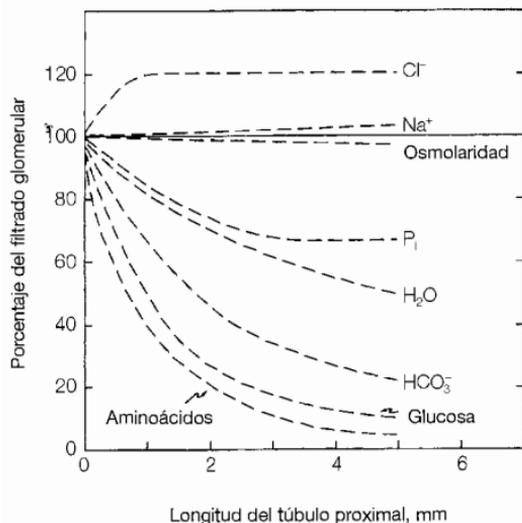


Figura 3-1. Cambios en la composición del fluido a lo largo de la longitud del túbulo proximal. Para los solutos, las líneas representan la concentración de soluto como un porcentaje de la que está presente en el filtrado glomerular. En comparación, la línea del H₂O representa el porcentaje de la cantidad filtrada que queda en el túbulo. Algunos solutos, tales como el bicarbonato, la glucosa y los aminoácidos, son casi enteramente reabsorbidos en el túbulo proximal inicial, dando como resultado una marcada reducción en sus concentraciones en el fluido tubular. El sodio, por otra parte, es reabsorbido en mismo grado que el agua, por lo que no hay cambios en la concentración de sodio en el fluido que se mueve a lo largo del túbulo proximal. Sin embargo, la reabsorción preferente en el túbulo proximal inicial del sodio con bicarbonato y glucosa tiene un importante efecto secundario: la consiguiente reabsorción pasiva de agua lleva a un aumento en la concentración de cloro en el fluido tubular por encima de la del plasma. Como veremos, este gradiente de cloro es suficiente para dirigir la reabsorción pasiva de cloruro sódico en los últimos aspectos del túbulo proximal. (Adaptado de Rector FC Jr, *Am J Physiol*, 244: F461, 1983, y Maddox DA, Gennari JF, *Am J Physiol* 252: F573, 1987. Utilizado con autorización.)

de alta capacidad que desempeña un papel cuantitativamente mayor en la reabsorción de Na⁺ y HCO₃⁻ que los segmentos últimos¹. Tanto un número aumentado de transportadores en la membrana luminal, como una mayor área de superficie disponible para la reabsorción desempeñan un papel colaborador. En comparación, la secreción tubular por las bombas secretoras de aniones y cationes orgánicos prevalece más en el segmento S₂².

MODELO CELULAR DE TRANSPORTE PROXIMAL

La anatomía del túbulo proximal es similar a la de los otros epitelios transportadores (Fig. 3-3)^{4,5}. Las células tienen dos membranas con diferente permeabilidad y características de transporte:

- La membrana *luminal* (o apical), que separa la célula de la luz tubular, contiene una variedad de proteínas transportadoras transmembrana, que facilitan la entrada de

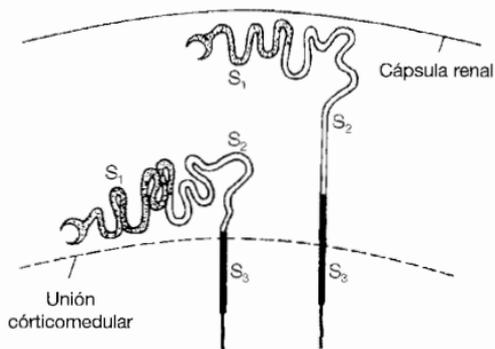


Figura 3-2. Distribución de los segmentos S_1 , S_2 y S_3 definidos por tipos celulares en los túbulos proximales de nefronas de la corteza externa (derecha) y yuxtamedulares (izquierda). (De Woodhall PB, Tisher CC, Simonton CA, Robinson RR, J Clin Invest 61:1320, 1978, con autorización del copyright de la American Society for Clinical Investigation.)

solutos dentro de la célula y, en menor grado, la secreción de solutos dentro de la luz⁵.

- La membrana *basolateral* (o peritubular) separa la célula del intersticio y los capilares peritubulares. Esta membrana contiene la bomba ATPasa de Na^+K^+ , así como los transportadores y los canales que permiten a los solutos reabsorbidos regresar a la circulación sistémica. Como se verá, la bomba ATPasa de Na^+K^+ indirectamente proporciona la energía que permite virtualmente a todas las proteínas transportadoras translocar pasivamente los solutos filtrados.

Las células tubulares proximales están separadas por un espacio intercelular, que está abierto al extremo de los capilares, y en menor grado al extremo de la luz a través de los complejos de unión. El complejo de unión está compuesto por moléculas proteicas que aportan las células adyacentes en aposición; este también sirve de límite entre las membranas basolateral y luminal, previniendo la difusión lateral de proteínas de membrana desde una membrana hacia la otra (véase pág. 9)⁶.

El túbulo proximal puede reabsorber más de 100 L/día en sujetos con una función renal normal (55% al 60% de la tasa de filtración diaria de 150 a 180 litros). Está bien preparado para este cometido por una serie de adaptaciones, cada una de las cuales facilita la reabsorción neta del filtrado:

- La membrana luminal tiene microvellosidades, las cuales aumentan la superficie del área disponible para la reabsorción. Además, las microvellosidades tienen un borde en cepillo que contiene proteínas transportadoras específicas, así como una enzima, la anhidrasa carbónica, que desempeña un papel importante en la reabsorción de HCO_3^- (véase Cap. 11).
- La reabsorción de solutos crea un gradiente osmótico que permite que el agua sea en parte reabsorbida a través de las células. Este proceso puede tener lugar ya que tanto la membrana luminal como la basolateral son relativamente permeables al agua como resultado de la presencia de canales de agua dentro de la membrana^{7,8,9}; estos canales de agua llamados acuaporina 1, parecen ser similares a los de los hematíes⁹. La disrupción dirigida de los genes hacia estos canales da como resultado la incapacidad para reabsorber fluidos dentro de los túbu-

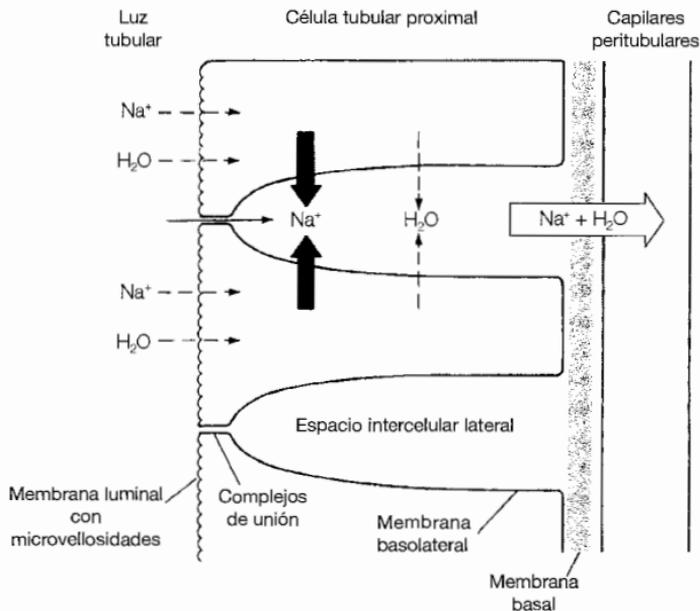


Figura 3-3. Representación esquemática de la reabsorción activa de Na^+ y agua en el túbulo proximal. El Na^+ entra en las células pasivamente (flechas entrecortadas) por la vía de proteínas transportadoras en la membrana luminal; este es entonces activamente transportado hacia el espacio intercelular (flechas oscuras sólidas) por la bomba de $\text{Na}^+-\text{K}^+\text{ATPasa}$ en la membrana basolateral. El agua sigue el movimiento del Na^+ bajo un gradiente osmótico creado por el transporte de solutos fuera de la luz. Una parte de esto puede ocurrir a través de los complejos de unión, así como a través de las membranas celulares. El Na^+ y el agua que entran en el espacio intercelular pueden moverse hacia los capilares peritubulares y regresar a la circulación sistémica, o volver hacia atrás hacia la luz a través de los complejos de unión.

los proximales¹⁰. En contraste, las membranas lumbales de la porción ascendente del asa de Henle y la totalidad de la nefrona distal carecen en su mayor parte de canales de agua y no permiten el transporte osmótico de agua en situación basal (véase Caps. 4 y 5). La hormona antidiurética, sin embargo, puede aumentar la permeabilidad al agua de las células de los túbulos colectores a causa de un tipo diferente de canales de agua preformados, llamados acuaporina 2 en el citosol que se mueven y fusionan con la membrana luminal (véase Cap. 6); este proceso es uno de los pasos esenciales tanto en la reabsorción distal de agua como en la formación de una orina concentrada.

- La reabsorción preferente de HCO_3^- en el túbulo proximal inicial da como resultado el transporte osmótico de agua, y el consiguiente aumento de la concentración de Cl^- en el fluido tubular (Fig. 3-1). Como se expondrá más adelante, este gradiente de Cl^- es suficiente para permitir que un tercio de la reabsorción proximal de agua y ClNa se produzca pasivamente a través de los complejos de unión^{11,12}. Esta capacidad de transporte pasivo está reflejada en la observación de que, a pesar de la alta tasa de reabsorción total, la actividad de la ATPasa en el túbulo proximal es más baja que en la porción ascendente gruesa del asa de Henle o en el túbulo distal¹³.

- Una reabsorción pasiva sustancial puede tener lugar, ya que los complejos de unión del túbulo proximal son relativamente permeables en comparación con otros segmentos de la nefrona⁶. En el microscopio electrónico de fractura-congelación, los complejos de unión tienen una apariencia de cordones. El túbulo proximal tiene sólo un cordón, frente a los más de ocho de los epitelios impermeables, tales como los de la nefrona distal⁶. Por lo tanto, el transporte a través de la vía paracelular en el túbulo proximal es un camino de baja resistencia, comparado con tener que atravesar tanto la membrana luminal como la basolateral.

En general, el Na^+ filtrado entra pasivamente en la célula a través de la membrana luminal y es entonces transportado activamente por la bomba *ATPasa* de Na^+-K^+ dentro del espacio intercelular. La extracción de Na^+ y otros solutos desde la luz disminuye inicialmente la osmolalidad luminal, y crea un gradiente osmótico de más de 15 mm de Hg que facilita la reabsorción de H_2O ^{14,15}. El movimiento de agua también está promovido por un factor adicional: la preferente reabsorción de NaHCO_3 en el túbulo proximal inicial que lleva a una elevación en la concentración de Cl^- en el túbulo proximal; esto hace la osmolalidad luminal efectiva incluso menor, ya que los complejos de unión son relativamente permeables al Cl^- , el cual por lo tanto funciona como un osmol inefectivo (véase «Transporte Pasivo» más adelante)¹⁵.

El reabsorbido que se acumula en el espacio intercelular puede entonces entrar en los capilares peritubulares y regresar a la circulación sistémica, o puede escaparse hacia atrás dentro de la luz a través de los complejos de unión. Como veremos, la reabsorción neta proximal de Na^+ y agua está afectada por múltiples factores, que incluyen los solutos filtrados que son reabsorbidos con el Na^+ , la hemodinámica de los capilares peritubulares y factores neurohormonales tales como la angiotensina II, la norepinefrina y la dopamina.

Entrada celular

El Na^+ luminal debe entrar en las células antes de que este pueda ser reabsorbido. El primer paso en este proceso es la bomba *ATPasa* de Na^+-K^+ en la membrana basolateral, la cual tiene dos funciones que crean un gradiente electroquímico favorable para la entrada pasiva del Na^+ en las células (Fig. 3-4). En primer lugar, la bomba mantiene la concentración efectiva de Na^+ celular en alrededor de 20 mEq/L a 30 mEq/L por el transporte de Na^+ fuera de la célula; este es muy inferior al valor de 145 mEq/L en el filtrado¹⁶. En segundo lugar, la bomba contribuye al desarrollo de un potencial negativo del interior celular promoviendo una pérdida neta de cationes; este resulta tanto del $3\text{Na}^+2\text{K}^+$ intercambio de la bomba, y de la consiguiente retrodifusión de este K^+ fuera de la célula a través de canales *ATP* sensibles al K^+ en la membrana basolateral^{17*}.

* La actividad de la bomba de Na^+-K^+ *ATPasa* y la de los canales de K^+ varía apropiadamente en paralelo. Una reducción en la actividad de la bomba, debida por ejemplo a una reabsorción de Na^+ disminuida, da como resultado una acumulación de *ATP* dentro de la célula, la cual regulará a la baja los canales de K^+ sensibles al *ATP*¹⁸. En este caso se necesita menos salida de K^+ a través de estos canales, ya que hay una menor entrada de K^+ por la vía de la bomba de Na^+-K^+ *ATPasa*.

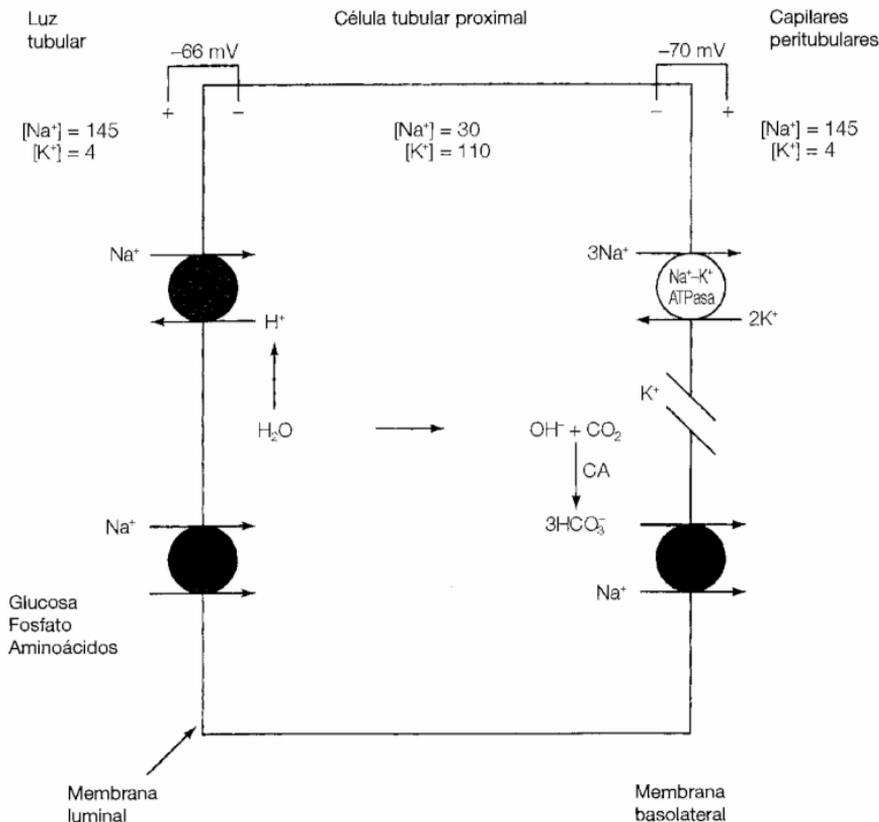


Figura 3-4. Representación esquemática de los gradientes químico y eléctrico y algunos de los mecanismos mediados por transportador implicados en el transporte de solutos en el túbulo proximal. La baja concentración de Na^+ celular que es mantenida por la bomba Na^+-K^+ ATPasa en la membrana basolateral permite el transporte activo secundario, en el cual la entrada pasiva de Na^+ dentro de la célula está acoplada a cotransportadores específicos en la reabsorción "cuesta arriba" de glucosa, fosfatos y aminoácidos o a la secreción de H^+ . Las unidades son mEq/L ; CA es el símbolo de la anhidrasa carbónica.

El efecto neto es un gradiente electroquímico altamente favorable que facilita la entrada pasiva de Na^+ dentro de las células. Este proceso, sin embargo, debe producirse por la vía de transportador de membrana o canal, ya que los iones son incapaces de cruzar libremente la bicapa lipídica de las membranas celulares. En el túbulo proximal, el movimiento de Na^+ a través de la membrana luminal está parcialmente unido al *cotransporte* de otros solutos, como los específicos Na^+ -glucosa, Na^+ -aminoácido y Na^+ -fosfato, por proteínas transportadoras que están presentes en las vesículas con borde en cepillo en la membrana luminal (Fig. 3-4)^{19-21,22}. Ambos sitios deben estar ocupados en el transportador para que se produzca el cotransporte¹⁹.

La entrada de Na^+ también se produce por *contratransporte* (o *contrasentido*) con H^+ , ya que el transportador facilita tanto la reabsorción de Na^+ como la secreción de H^+ , dentro de la luz (el último escalón lleva principalmente a la reabsorción primaria de HCO_3^- ; véase Cap. 11)^{23,24}.

Como ejemplo, un experimento usado para documentar la reabsorción de glucosa dependiente de Na^+ está ilustrado por el estudio de las vesículas proximales con borde en cepillo, en la Figura 3-5. La concentración de glucosa fue la misma en el baño y en las vesículas, llevando a una ausencia de captación de glucosa en las vesículas en ausencia de un gradiente de Na^+ transvesícula. Sin embargo, la captación de glucosa fue marcadamente estimulada cuando la concentración de Na^+ en el baño se elevó diez veces sobre la de las vesículas.

El mecanismo por el cual se produce el transporte acoplado no se conoce totalmente. La unión del soluto cotransportado (como la glucosa) parece llevar a un cambio conformacional en la proteína transportadora, que da como resultado la apertura de la puerta a la vía transmembrana del Na^+ . Como resultado, el Na^+ cruza la membrana bajo su gradiente favorable interno, y el flujo del soluto cotransportado es unido en el mismo sentido a aquel del Na^+ ²⁵; la estructura helicoidal de estos transportadores parece facili-

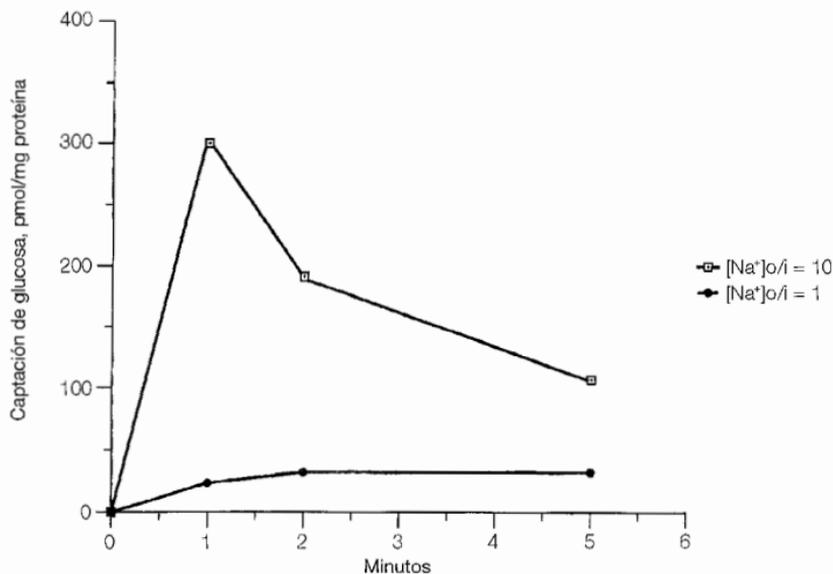


Figura 3-5. Curso temporal de la captación de D-glucosa en respuesta a los cambios en el potencial electroquímico en las vesículas de la membrana luminal proximal con borde en cepillo. Las vesículas fueron inicialmente incubadas para que la concentración de Na^+ , K^+ y glucosa fueran las mismas en el medio y en las vesículas. En este contexto, había una captación mínima de glucosa por las vesículas (círculos negros). Sin embargo, si las vesículas fuesen bañadas en un medio en el que la concentración de Na^+ fuese diez veces del interior de las vesículas, habría una marcada estimulación de la captación de glucosa (cuadrados claros), a pesar de la ausencia de un gradiente de glucosa transvesícula. Estos hallazgos indican la presencia de un cotransportador de Na^+ glucosa. Aunque no se muestra, la creación de un gradiente favorable de glucosa fue capaz de aumentar la captación de Na^+ . (Adaptado de Beck JC, Sacktor B, J Biol Chem 253:5531, 1978. Utilizado con permiso.)

tar este proceso²⁶. Este proceso pasivo es llamado *transporte activo secundario*, ya que la energía está indirectamente proporcionada por la bomba ATPasa de $\text{Na}^+\text{-K}^+$.

Además de este papel fundamental desempeñado por el Na^+ , existen también pruebas de que otros solutos aumentan la reabsorción de Na^+ . Como ejemplo, la extracción de glucosa, aminoácidos y/o bicarbonato desde el fluido luminal debilita marcadamente la reabsorción proximal de Na^+ .^{27,28} Dos factores pueden contribuir a este efecto: (1) la unión del soluto cotransportado al transportador puede aumentar su afinidad por el Na^+ , y (2) la glucosa y el bicarbonato son osmoles efectivos que, como se acumulan en el espacio intercelular, facilitan la reabsorción pasiva del ClNa y del H_2O a través de los complejos de unión (véase «Mecanismos pasivos de transporte proximal» más adelante).

Movimiento hacia el espacio intercelular

En la membrana basolateral, el Na^+ que ha entrado en la célula debe ser transportado dentro del espacio intercelular contra gradiente eléctrico y de concentración (Fig. 3-4). La energía necesaria para este proceso se deriva de la hidrólisis de ATP por la bomba ATPasa de $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Esta bomba, que es esencial para la reabsorción de Na^+ en otros segmentos de la nefrona¹³, transporta Na^+ fuera de la célula y mete K^+ dentro, en una relación de 3:2, y no en una relación de 1:1 (Fig. 3-4)²⁹.

Hay solutos que, a diferencia del Na^+ , se mueven pasivamente a través de la membrana basolateral, de nuevo por transporte mediado por un transportador. Como se representa en la Figura 3-4, por ejemplo, el ácido carbónico (H_2CO_3) se disocia en iones H^+ y HCO_3^- dentro de las células. El primero es secretado a la luz por el antitransportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$, mientras el HCO_3^- es devuelto a la circulación sistémica por un transportador $3\text{HCO}_3^-/1\text{Na}^+$ de la membrana basolateral³⁰.

La energía para este proceso se obtiene de una forma más compleja de transporte activo secundario. El paso central es nuevamente la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$, que bombea K^+ dentro de la célula, por eso aumenta la concentración celular de K^+ . El último cambio facilita la salida pasiva de K^+ de la célula por la vía de los canales de K^+ de la membrana basolateral, un proceso que hace al interior celular *negativo* con respecto al intersticio; entonces este potencial conduce la transferencia neta de carga negativa fuera de la célula mediante el transportador de $3\text{HCO}_3^-/\text{Na}^+$.

Obsérvese que el K^+ entra dentro de las células mediante la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ y la vía de regreso de este K^+ fuera de las células varía en paralelo con el transporte de Na^+ . El enlace entre estos procesos parece ser el ATP, que normalmente inhibe los canales de K^+ basolaterales³¹. Si, por ejemplo, la reabsorción de Na^+ aumenta, la elevación asociada en la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ bajará los almacenes celulares de ATP, de ese modo se elimina el efecto inhibitorio del ATP y aumenta el número de canales de K^+ abiertos en la membrana basolateral. Así, el K^+ extra que ha sido bombeado dentro de las células puede difundirse fuera.

Estos procesos reabsortivos dependen del mantenimiento de la polaridad normal de la membrana en la que los transportadores, los canales y la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ estén correctamente localizados. Tanto en los experimentos de laboratorio con los animales como en los humanos, ha ocurrido que a menudo han retrasado la recuperación de la reabsorción tubular de Na^+ después de un periodo de isquemia renal^{32,33}. Los estudios

en animales sugieren que este defecto puede resultar de la pérdida de la polaridad de la membrana, así como un aumento inducido por la isquemia de la permeabilidad de los complejos de unión que permite el movimiento lateral de las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ desde la membrana basolateral a la luminal³⁴⁻³⁶. La pérdida de las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ de la membrana basolateral del túbulo proximal ha sido también demostrada en los receptores de trasplante renal en los que hay un retraso en la reperfusión del injerto³⁷.

Mecanismos de reabsorción del cloro

Después del Na^+ , el Cl^- es el ion más prevalente en el filtrado. Procesos tanto activos como pasivos contribuyen a la reabsorción proximal del Cl^- , cada uno de los cuales está indirectamente unido al transporte activo de Na^+ ³⁸. La reabsorción activa de Cl^- parece tener lugar por la vía de un intercambiador de aniones en la membrana luminal, en la cual el Cl^- luminal es intercambiado en parte por *formiato* celular. Aunque la concentración de formiato es sólo de alrededor de 0,25 mEq/L a 0,50 mEq/L en el filtrado, este anión es capaz de promover la reabsorción de Cl^- ya que es reciclado a través de la membrana luminal (Fig. 3-6)³⁸⁻⁴⁰. El formiato filtrado se combina inicialmente con el H secretado por el antitransportador de $\text{Na}^+\text{-H}^+$ para formar ácido fórmico (HF). Este último no tiene carga y puede difundir libremente a través de la membrana luminal. Sin embargo, la célula tiene una menor concentración de H^+ que la luz, debido a la secreción de H^+ . Como resultado, la reacción



dentro de la célula está dirigida hacia la derecha. El H^+ es entonces secretado de nuevo, mientras que el formiato regresa a la luz por la vía del *intercambiador de formiato-cloro*⁴⁰⁻⁴². El ácido fórmico es reformado en la luz, y el proceso puede ser repetido. La energía para este intercambiador de iones es de nuevo proporcionada indirectamente por la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPasa}$. Para mantener una baja concentración de Na^+ celular, esta bomba permite el intercambio continuo de $\text{Na}^+\text{-H}^+$, que es esencial para el reciclado del formiato. Si, por otra parte, el intercambiador proximal de $\text{Na}^+\text{-H}^+$ es inhibido, hay una inhibición paralela de casi todo el transporte activo de cloro transcelular^{42,43}.

El papel cuantitativo del formiato en la reabsorción del cloro es incierto. Como resultado se ha especulado que otros intercambiadores de aniones, tales como el cloro-hidroxilo o el cloro-oxalato, también desempeñan un papel colaborador^{40-42,44,45}. A pesar del mecanismo, el Cl^- reabsorbido regresa a la circulación sistémica a través de la membrana basolateral. Tanto un canal selectivo de Cl^- como un cotransportador de KCl parecen contribuir a la salida del Cl^- ^{40,46}, pero otros transportadores también pueden desempeñar algún papel⁴⁷. La energía de estos procesos de transporte está proporcionada por el potencial negativo del interior celular y por la alta concentración de K^+ celular en relación con la del intersticio.

Mecanismos pasivos de transporte proximal

Los mecanismos pasivos parecen dar cuenta de *aproximadamente un tercio* de la reabsorción del fluido proximal^{11,12,14}. El mecanismo por el cual esto ocurre es el siguiente: el

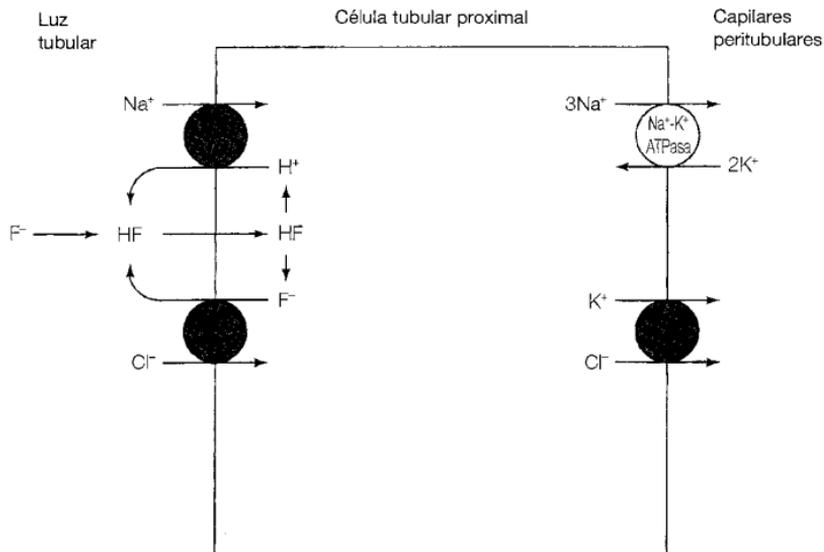


Figura 3-6. Papel del formiato filtrado en la reabsorción activa de Cl^- en el túbulo proximal. Los pasos esenciales son el transporte de ácido fórmico (HF) no cargado dentro de la célula, la secreción de formiato y la reabsorción de Cl^- por la vía del intercambiador de formiato-cloro, y el reciclado de formiato dentro de las células como ácido fórmico. El Cl^- reabsorbido regresa a los capilares peritubulares por el cotransportador de ClK en la membrana basolateral.

túbulo contorneado proximal inicial reabsorbe la mayor parte de la glucosa filtrada, los aminoácidos y el HCO_3^- , pero sólo una pequeña cantidad de Cl^- (Fig. 3-1). El agua es entonces reabsorbida bajo gradiente osmótico¹⁴.

El efecto neto es que el fluido tubular tiene una osmolalidad similar a la del plasma, una más *alta concentración de cloro*, y una concentración relativamente baja de glucosa, bicarbonato o aminoácidos. En contraste, el espacio intercelular en los últimos segmentos del túbulo proximal tiene una concentración de solutos similar a la del plasma, ya que existe un equilibrio con el fluido en los capilares peritubulares (Fig. 3-7). Si los complejos de unión fuesen igualmente permeables a todos los solutos, no existiría un movimiento neto de fluido, ya que las osmolalidades efectivas de las dos soluciones serían similares. Sin embargo, la permeabilidad al Cl^- excede a la de otros solutos, particularmente el HCO_3^- ^{14,48}.

En este sentido, la reabsorción pasiva de fluido puede suceder a través de los complejos de unión hacia el interior del espacio intercelular por dos mecanismos*:

- El cloro puede atravesar los complejos de unión bajo su gradiente de concentración, con sodio y agua siguiendo sus respectivos gradientes eléctricos y osmóticos (el bicarbonato, la glucosa y los aminoácidos no se mueven en dirección

* Parece que la reabsorción pasiva de fluido ocurre sólo en las reformas corticales externas y mediocorticales. En contraste, el transporte de Na^+ activo actúa en casi toda reabsorción de NaCl en los túbulos proximales yuxtamedulares, los cuales normalmente no son permeables al cloruro^{12,48}.

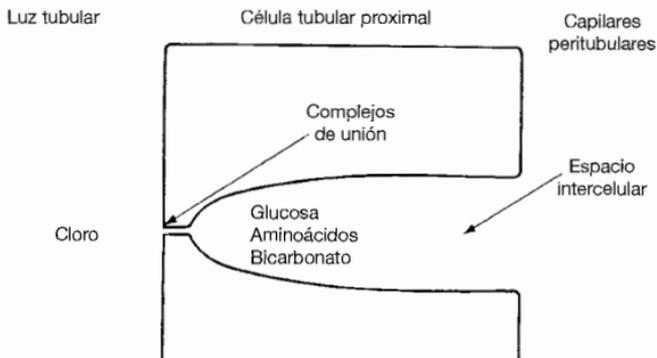


Figura 3-7. Representación esquemática de las diferencias en la composición de solutos entre la luz y el espacio intercelular en los segmentos finales del túbulo proximal. En comparación con el plasma y el espacio intercelular, la luz tiene una concentración muy baja de bicarbonato, glucosa y aminoácidos, pero una relativamente alta concentración de cloro.

opuesta en el mismo grado, debido a que los complejos de unión son mucho menos permeables a estos solutos). La presencia del transporte principal de Cl^- ha sido demostrada por el hallazgo de una diferencia de potencial transepitelial que es *luz-positivo* (debido a la reabsorción del anión Cl^-) en el final del túbulo proximal¹². La diferencia de potencial sería *luz-negativo* si el transporte de Na^+ fuera el principal acontecimiento.

- El agua puede moverse a través de los complejos de unión bajo un gradiente osmótico, con el seguimiento del cloruro sódico tanto por arrastre del solvente como por difusión, debido a que la pérdida de agua aumenta la concentración de solutos en la luz⁴. Este movimiento de agua se produce porque los complejos de unión son preferentemente permeables al Cl^- ⁴⁸; como resultado, el Cl^- es un osmol relativamente inefectivo (véase Cap. 1). Por lo tanto, la *osmolalidad efectiva* en el espacio intercelular excede a la de la luz (promueve por tanto la reabsorción de agua), incluso aunque la osmolaridad total sea la misma en ambos compartimentos¹⁵.

Es probable que el HCO_3^- sea el más importante de los solutos que facilita el transporte pasivo, ya que este está presente en las más altas concentraciones [24 mmol/L frente a sólo 5 mmol/L (90 mg/dl) para la glucosa]. Un ejemplo clínico del efecto del HCO_3^- es el comprobado en la respuesta a la administración de acetazolamida. Este diurético de acción proximal es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que disminuye la reabsorción proximal de ClNa , incluso aunque este no tenga una acción directa conocida en el transporte de Cl^- ⁴⁹. Esta diuresis del cloro presumiblemente refleja una reabsorción pasiva disminuida, como resultado de la disminución en el transporte de HCO_3^- .

Una reducción similar en la reabsorción proximal del ClNa se produce en la acidosis metabólica, una enfermedad en la que la concentración en plasma del HCO_3^- está disminuida (véase Cap. 19)⁵⁰. En este contexto, es filtrado menos HCO_3^- (debido al bajo nivel

plasmático) y por lo tanto está disponible en menor cantidad para la reabsorción proximal.

En resumen, de manera distinta que la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPasa}$, el antitransportador de $\text{Na}^+\text{-H}^+$ es el principal determinante de la reabsorción proximal de Na^+ y agua. Éste tiene tres principales efectos en el transporte proximal: (1) facilita directamente la reabsorción de HCO_3^- , particularmente en el túbulo proximal inicial; (2) la reabsorción preferente de HCO_3^- y agua crea un gradiente para la reabsorción pasiva de Cl^- ; y (3) facilita la reabsorción activa de Cl^- por el funcionamiento en paralelo con el intercambiador de $\text{Cl}^-/\text{formiato}$ y otros intercambiadores de $\text{Cl}^-/\text{anión}$. No hay que sorprenderse por lo tanto de que la actividad del intercambiador de $\text{Na}^+\text{-H}^+$ varíe apropiadamente con la ingesta de sal, y aumente con la dieta baja en sal (cuando la reabsorción proximal aumentada tiende a prevenir la depleción de volumen), y disminuya con la dieta rica en sal⁵¹.

Influencias neurohumorales. Estos cambios inducidos por la dieta en el intercambio proximal de $\text{Na}^+\text{-H}^+$ y en la reabsorción de ClNa y agua están mediados al menos en parte por la angiotensina II y la norepinefrina^{51-54*}. La secreción de estas hormonas varía inversamente con el volumen circulante efectivo (véase Cap. 8). Por lo tanto la depleción de volumen aumenta la liberación de angiotensina II y norepinefrina, conduce a un aumento del transporte proximal y a una apropiada reducción en la excreción urinaria de sodio.

Aunque la angiotensina II aumenta la actividad del intercambiador de $\text{Na}^+\text{-H}^+$ y aumenta la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal inicial (segmento S_1), esto no induce un cambio importante en el transporte neto proximal de HCO_3^- . Este hallazgo está relacionado con la dependencia de flujo de HCO_3^- pero no con la reabsorción de Cl^- en los segmentos finales S_2 . Por lo tanto, el aumento en la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal inicial lleva a una reducción en el aporte de HCO_3^- en (y en consecuencia a una caída en la reabsorción en) los segmentos proximales finales^{52,55}. El efecto neto es la ausencia de cambios netos en el aporte de HCO_3^- fuera del túbulo proximal. Hay, sin embargo, aporte distal de Cl^- disminuido, ya que no hay disminución adaptativa en el transporte de Cl^- al final del túbulo proximal⁵⁵.

Por lo tanto, la angiotensina II tiene un efecto global estimulador en la reabsorción proximal de ClNa y H_2O , pero generalmente no una acidificación neta. La angiotensina II puede ser responsable de más del 40% al 50% del transporte de ClNa y H_2O en el segmento S_1 ⁵⁶. Hay un efecto mucho más pequeño en el túbulo proximal más distal, donde hay menos receptores de angiotensina II.

La dopamina es otra hormona que regula el transporte proximal, que actúa en la *disminución* de la reabsorción de Na^+ . Este efecto está asociado con inhibición parcial de los principales pasos implicados en el transporte transtubular de Na^+ : (1) actividad disminuida del intercambiador de $\text{Na}^+\text{-H}^+$, por consiguiente reducción de la entrada del Na^+ luminal dentro de la célula^{54,57}, y (2) actividad reducida de la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPasa}$ de la membrana basolateral, quizá debida a fosforilación de la bomba por una fosfoproteína dependiente de la dopamina^{58,59}.

* La angiotensina II y la norepinefrina también favorecen el transporte proximal gracias a sus efectos vasoconstrictores, los cuales, incrementando la fracción de filtración, aumentan la captación del reabsorbido por los capilares peritubulares (véase más adelante).

Estas acciones de la dopamina pueden ser fisiológicamente importantes, ya que la producción de esta sustancia está aumentada por la expansión de volumen. Además, el bloqueo del efecto de la dopamina con un antagonista del receptor atenúa la respuesta natriurética a la expansión de volumen⁶⁰.

Captación capilar

El movimiento de lo reabsorbido desde el espacio intercelular hacia los capilares peritubulares está dirigido por las Leyes de Starling (Fig. 3-8):

$$\begin{aligned} \text{Captación capilar} &= LpS (\Delta \text{ presión oncótica} - \Delta \text{ presión hidráulica}) \\ &= LpS (s[\pi_{\text{ptc}} - \pi_{\text{if}}] - [P_{\text{ptc}} - P_{\text{if}}]) \end{aligned}$$

Lp es la unidad de porosidad de la pared capilar, S es la superficie del área disponible para absorción, s es el coeficiente que refleja la permeabilidad a las proteínas de la pared capilar (rango de, 0 si es completamente permeable, a 1 si es completamente impermeable), π_{ptc} y π_{if} son las presiones oncóticas en el capilar peritubular y en el intersticio y P_{ptc} y P_{if} son las presiones hidráulicas en el capilar y en el intersticio.

Los valores aproximados normales para la presión hidráulica y oncótica en el capilar peritubular están representados en la Figura 3-8. La presión hidráulica media es mucho menor que la presión arterial debida a las resistencias en las arteriolas glomerulares. En contraste, la presión oncótica es más alta que la de la circulación sistémica debido a la extracción de un filtrado libre de proteínas en el glomérulo. Aunque los valores exactos son algo controvertidos, el efecto neto aproximado es un gradiente relativamente grande ($\pi_{\text{ptc}} - \pi_{\text{if}} = 13$ mm de Hg) dentro del capilar que favorece la captación de fluido desde el espacio intercelular⁶¹. Este gradiente será algo disipado a lo largo de la longitud del túbulo proximal, ya que la captación del reabsorbido disminuirá la π_{ptc} por dilución. En comparación, las presiones hidráulica y oncótica en el líquido intersticial son de menor magnitud (menor de 5 mm de Hg), y generalmente realizan una pequeña contribución al movimiento neto de fluidos⁶¹.

Una vía por la que la reabsorción neta de fluido puede ser regulada es por alteraciones en estas fuerzas hemodinámicas capilares, las cuales están influidas por el tono arteriolar glomerular. Como ejemplo, el grado en el que la presión sanguínea sistémica es transmitida a los capilares peritubulares es dependiente de la resistencia arteriolar glomerular. La constricción arteriolar aumenta la caída de presión a través del glomérulo, y reduce por consiguiente la presión hidráulica en los capilares peritubulares; la dilatación arteriolar, por el contrario, permite la elevación de la presión en los capilares peritubulares cerca de la de la circulación sistémica.

La presión oncótica capilar, por otra parte, está determinada por dos factores: la concentración basal de proteínas plasmáticas y la fracción del flujo plasmático renal (FPR) que es filtrada a través de los glomérulos (llamada *fracción de filtración*, TFG/FPR). Si la fracción de filtración se aumenta, habrá una elevación mayor de la habitual en la concentración de proteínas en el fluido dejando el glomérulo y entrando en los capilares

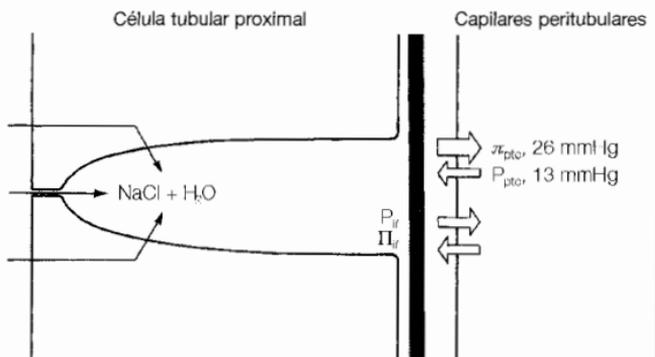


Figura 3-8. Papel de las fuerzas de Starling en la captación del reabsorbido por los capilares peritubulares. Los valores aproximados de las presiones oncótica e hidrállica del capilar están incluidos y muestran un gradiente relativamente grande que favorece el movimiento del fluido hacia el capilar. Las presiones intersticiales son de menor magnitud, tienden hacia el balance del exterior, y realizan de ese modo una pequeña contribución al movimiento neto de fluido.

peritubulares. Los cambios en la fracción de filtración son fundamentalmente inducidos por cambios en la resistencia de la arteriola eferente. La constricción de la arteriola eferente tenderá a aumentar la TFG (por elevación de la presión hidrállica glomerular) y a disminuir el FPR (debido a la elevación en la resistencia vascular renal), y aumentará por consiguiente la fracción de filtración y la presión oncótica del capilar peritubular (véase pág. 38).

Por lo tanto, alteraciones en la hemodinámica de los capilares peritubulares inducidos por constricción arteriolar eferente—presión oncótica aumentada, presión hidrállica reducida—facilitan la captación capilar y la reabsorción proximal neta. Esto resulta clínicamente importante, ya que tanto la angiotensina II como la norepinefrina, liberadas en respuesta a la depleción del volumen circulante efectivo, aumentan la resistencia en las arteriolas eferentes y en menor grado en las arteriolas aferentes, y aumentan por tanto la fracción de filtración⁶². En la insuficiencia cardíaca congestiva, por ejemplo, los niveles de angiotensina II y norepinefrina, la fracción de filtración y la reabsorción proximal están frecuentemente elevadas, contribuyen por tanto a la baja tasa de excreción de Na^+ y agua que se produce habitualmente (véase Cap.16)⁶³. (Como se describe más arriba, la angiotensina II y la norepinefrina también facilitan la reabsorción proximal de Na^+ por la estimulación de la vía del intercambiador de Na^+-H^+ ^{62,64,66}.)

Flujo retrógrado a través de los complejos de unión

El mecanismo por el cual los cambios hemodinámicos en los capilares peritubulares influyen en la reabsorción proximal no se conoce en su totalidad⁴. Se ha sugerido que el fluido transportado dentro del espacio intercelular puede moverse tanto dentro de los capilares peritubulares, como volver atrás dentro de la luz a través de los complejos de unión. Esta elección está influida en parte por las Leyes de Starling a través de la pared

capilar. En la expansión de volumen, por ejemplo, ha sido demostrado el movimiento aumentado de la rafinosa o sucrosa desde los capilares peritubulares hacia la luz tubular⁶⁴. Puesto que estos azúcares no entran en las células, este movimiento debe reflejar la permeabilidad aumentada de los complejos de unión, y sugiere que la reducción asociada en la reabsorción proximal puede estar mediada por un aumento de flujo retrógrado desde el espacio intercelular hacia la luz.

Los cambios en la hemodinámica capilar desempeñan un papel importante en esta respuesta. Tanto la angiotensina II como la norepinefrina liberadas están disminuidas por la hipovolemia; la consiguiente dilatación arteriolar eferente podría disminuir la fracción de filtración y la captación capilar, y promover de ese modo el paso retrógrado a través de los complejos de unión.

Sin embargo, hay un problema mayor con esta teoría del flujo retrógrado. Estudios de microperfusión han demostrado que, disminuyendo la presión oncótica en los capilares peritubulares, se reduce la reabsorción de ClNa, pero no la de glucosa o la de HCO₃⁻⁶⁵. Aunque esto podría ser explicado por el conocimiento de la más alta permeabilidad de los complejos de unión al Cl⁻^{14,48}, es la activa, y no la reabsorción pasiva del ClNa, la que está disminuida⁶⁶.

Balance glomerulotubular

La eficiencia con la cual el transporte proximal es regulado puede ser apreciada desde el fenómeno del balance glomerulotubular. La excreción urinaria de Na⁺ y agua es igual a la diferencia entre la cantidad filtrada a través de los glomérulos y la cantidad reabsorbida por los túbulos. Para mantener el volumen del fluido extracelular, es importante que la reabsorción tubular varíe con los cambios espontáneos (algunos de los cuales están inducidos por la dieta) que pueden producirse en la TFG.

Como ejemplo, un varón adulto normal filtra aproximadamente 180 L/día (125 ml/min), la eliminación de orina sin embargo es generalmente de sólo 1 a 2 litros, y más del 98% del filtrado es reabsorbido. Si hubiera una pequeña elevación en la TFG a 183 L/día pero no hubiera cambios en la reabsorción tubular, el resultado debería ser un aumento de 3 litros en la eliminación de orina y una seria reducción del volumen del fluido extracelular. Afortunadamente esto no ocurre, debido a que, sobre un amplio rango de variaciones espontáneas y experimentales en la TFG, hay un cambio proporcional en la reabsorción tubular⁶⁷⁻⁶⁹. Por lo tanto, un 1,5% de aumento en la TFG (desde 180 a 183 L/día) está asociado con un incremento similar en la reabsorción tubular, y da como resultado una pequeña elevación en la eliminación de orina.

Esta respuesta, en la cual el nivel absoluto de reabsorción tubular está relacionado directamente con la tasa de filtración, es llamada *balance glomerulotubular*. Es importante resaltar que a todos los niveles de TFG en la Figura 3-9, aproximadamente el 60% del filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal. Igualmente, los segmentos más distales de la nefrona reabsorben una fracción constante de la carga aportada a ellos desde el túbulo proximal^{68,69}. Esta es otra forma de definir el balance glomerulotubular: que la reabsorción tubular fraccional permanece aproximadamente constante a pesar de los cambios en la TFG.

El mecanismo por el cual el balance glomerulotubular está mediado en el túbulo proximal no se conoce en su totalidad, pero se cree que contribuyen tanto factores peritubula-

res como tubulares^{67,70,71}. Si, por ejemplo, aumenta la TFG, mientras que el FPR permanece constante, la concentración de proteínas en el plasma que abandona el glomérulo aumentará debido a la pérdida de más filtrado libre de proteínas. La consiguiente elevación de la presión oncótica en los capilares peritubulares puede entonces aumentar la reabsorción neta proximal^{70,71}.

Es probable que la presencia de factores en el filtrado que aumentan la reabsorción de Na^+ y H_2O también desempeñan un papel importante en el balance glomerulotubular en el túbulo proximal⁶⁷. Como se ha descrito anteriormente arriba, el bicarbonato, la glucosa y los aminoácidos aumentan la reabsorción de Na^+ tanto por cotransportadores en la membrana luminal (Fig. 3-4), como por la consiguiente creación de gradientes de cloro y osmóticos para la reabsorción pasiva (Fig. 3-7). Una elevación de la TFG aumentará la carga filtrada de esos (y otros) solutos, y su consiguiente reabsorción puede contribuir al balance glomerulotubular para Na^+ y H_2O ⁶⁷.

El balance glomerulotubular en el túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal es uno de los tres mecanismos intrarrenales que actúan para prevenir el aporte de fluido que excede de la capacidad reabsortiva total a los túbulos colectores⁶⁹. Los otros mecanismos son la *autorregulación*, la cual mantiene la TFG relativamente constante a pesar de las variaciones en la presión arterial renal, y el *feedback* tubuloglomerular, el cual disminuye la TFG si la carga al segmento de la mácula densa del túbulo distal inicial está aumentada (véase Cap. 2). Por lo tanto, una visión de la función de la nefrona es que el túbulo proximal y el asa de Henle son responsables de la reabsorción del grueso del filtrado, con la nefrona distal (particularmente los túbulos colectores) haciendo pequeñas variaciones en la excreción de agua y electrolitos de acuerdo con los cambios en el aporte⁶⁹. Este proceso funciona más eficientemente si el aporte distal de filtrado es mantenido a un nivel casi constante.

Las relaciones entre la filtración glomerular y la reabsorción tubular no son fijas, y pueden ser ajustadas a un diferente nivel cuando hay cambios en el volumen circulante efectivo (véase Cap. 8). La fracción del Na^+ y agua filtrados, reabsorbidos en el túbulo proximal tiende a *ser aumentada por depleción de volumen y ser disminuida por la expansión de volumen*^{73,74}. Estos cambios son apropiados, sin embargo, debido a que el mantenimiento constante de reabsorción fraccional de Na^+ no es deseable en estas con-

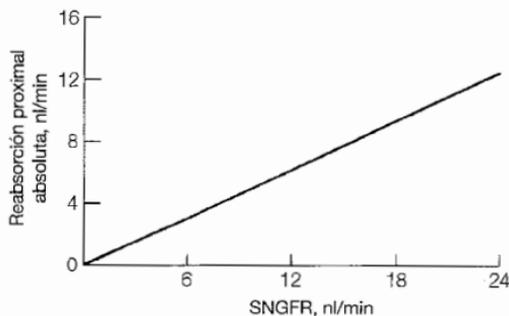


Figura 3-9. Balance glomerulotubular en el túbulo proximal. Debido a que la reabsorción fraccional de Na^+ y agua permanece constante, la reabsorción absoluta proximal en una nefrona es directamente proporcional a la tasa de filtración glomerular de una simple nefrona (SNGFR). Una relación similar entre la reabsorción absoluta de Na^+ y la cantidad de Na^+ aportado a este segmento está presente en el asa de Henle y el túbulo distal. (*Adaptado de Spitzer A, Brandis M, J Clin Invest 53: 279, 1974, con permiso del Copyright de la American Society for Clinical Investigation.*)

diciones. La reabsorción aumentada lleva a la retención de Na^+ y agua, que es una respuesta adecuada a la depleción de volumen. Como se ha mencionado anteriormente, estos cambios están mediados al menos en parte por la angiotensina II y la norepinefrina (tanto circulante como liberada desde los nervios simpáticos renales).^{52,54-56}

Resumen

El túbulo proximal reabsorbe isoosmóticamente del 55% al 60% del filtrado. Este proceso tiene lugar en tres pasos: entrada dentro de las células a través de la membrana luminal, movimiento a través de la membrana basolateral al espacio intercelular y captación por el capilar peritubular. A pesar de la gran cantidad de reabsorción que tiene lugar, el único paso activo principal (que requiere energía) está mediado por la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPasa}$ en la membrana basolateral. Además de promover directamente la reabsorción de Na^+ , ésta bomba mantiene la concentración de Na^+ celular baja que permite la entrada pasiva de Na^+ dentro de la célula.

La reabsorción de muchos otros solutos (tales como glucosa, fosfato, aminoácidos y bicarbonato) tienen lugar un transporte acoplado mediado por transportador con Na^+ a través de la membrana luminal. Además la reabsorción preferencial de estos solutos con Na^+ en el túbulo proximal inicial crea gradientes osmótico y de concentración que permiten aproximadamente la reabsorción de un tercio de la reabsorción proximal total de Na^+ y agua que se produce pasivamente a través de los complejos de unión (véase Fig. 3-7).

La captación del fluido transportado por los capilares peritubulares al espacio intercelular está regulada por las Leyes de Starling. Dependiendo de la magnitud de estas fuerzas, que pueden estar influidas por hormonas vasoactivas, el reabsorbido entra a los capilares y es devuelto a la circulación sistémica o regresa a la luz a través de los complejos de unión. Las modulaciones en la reabsorción tubular proximal neta parecen ser influidas por la luz, los capilares peritubulares y los factores neurohumorales.

Los datos sobre los cuales se basan las conclusiones anteriores fueron principalmente obtenidos de estudios experimentales con animales. Los estudios en humanos son quizá más limitados. Sin embargo, la importancia de los cotransportadores de membrana luminal en humanos fueron sugeridos por los hallazgos en un niño que nació sin el borde en cepillo del túbulo proximal y presumiblemente sin las proteínas transportadoras que este normalmente contiene. Este niño no tenía reabsorción tubular de glucosa, aminoácidos ni fosfato, como se evidenció por una tasa de excreción de estos compuestos que era esencialmente igual a la carga filtrada (determinada por la TFG por la concentración plasmática)⁷⁵. La concentración plasmática de bicarbonato era de 11 mEq/L (lo normal es aproximadamente de 24 mEq/L); asumiendo que la reabsorción proximal de bicarbonato por el antitransportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ era también despreciable, este valor de 11 mEq/L presumiblemente refleja la capacidad reabsortiva de bicarbonato de los segmentos más distales. Esta contribución distal probablemente explica por qué pacientes con acidosis tubular renal tipo 2 (o proximal), que tienen una disminución en la reabsorción proximal de bicarbonato, generalmente son capaces de mantener su concentración plasmática de bicarbonato en alrededor 12 mEq/L (véase Cap. 19).

PRIMACÍA DEL TRANSPORTE DE SODIO EN LA FUNCIÓN TUBULAR PROXIMAL

La relación entre la reabsorción proximal de sodio y la de otros muchos solutos filtrados es con frecuencia clínicamente importante. Esto es particularmente cierto en los estados hipovolémicos, en los cuales el aumento en el transporte proximal de Na^+ está asociado a un *aumento paralelo en la reabsorción de bicarbonato, urea, calcio y ácido úrico*. El resto de este capítulo revisará los diferentes sistemas de transporte para estos solutos (tanto en el túbulo proximal como en otros segmentos de la nefrona) y la potencial relevancia clínica de su relación con la reabsorción de Na^+ . En muchos casos, los cambios que tienen lugar están a expensas de los requerimientos homeostáticos de estos solutos.

Bicarbonato

Aproximadamente el 80% del HCO_3^- filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y el resto en el túbulo distal y en los túbulos colectores. La reabsorción de HCO_3^- es realizada por un transporte activo de H^+ desde la célula a la luz; este proceso está mediado principalmente por el antitransportador de $\text{Na}^+\text{-H}^+$ en el túbulo proximal y por la bomba $\text{H}^+\text{-ATPasa}$ en la nefrona distal (véase Cap. 11).

Relación de $T_{\text{mHCO}_3^-}$ con el transporte de sodio. El término $T_{\text{mHCO}_3^-}$ se refiere a la máxima capacidad reabsortiva tubular de HCO_3^- por unidad de tiempo. Para medir este parámetro, se infunde NaHCO_3 intravenoso para aumentar la concentración plasmática de HCO_3^- y, por tanto, la cantidad filtrada. Entonces puede calcularse la reabsorción tubular, medida en miliequivalentes de HCO_3^- reabsorbido por minuto, a partir de:

Reabsorción tubular = cantidad filtrada – excreción urinaria

$$= \text{TFG} \times [\text{HCO}_3^-] \text{ plasmática} - [\text{HCO}_3^-] \text{ urinaria} \times \text{volumen}$$

Los resultados de tal experimento están ilustrados en la Figura 3-10. Parece haber una máxima reabsorción de HCO_3^- de 26 mEq/L a 28 mEq/L del filtrado glomerular*. Éste es un mecanismo adecuado por el cual el riñón evita que la concentración plasmática de HCO_3^- sobrepase el valor normal de 22 mEq/L a 26 mEq/L, ya que el HCO_3^- de más se excretaría en la orina. Sin embargo, la reabsorción proximal de HCO_3^- está unida (mediante en antitransportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$) al transporte de Na^+ , y la infusión de NaHCO_3 . Aumenta el volumen extracelular, un estímulo conocido para disminuir la reabsorción proximal de Na^+ y quizás la de HCO_3^- ^{73,76}.

La Figura 3-11 representa los resultados de dos experimentos de valoración del HCO_3^- en un paciente con insuficiencia renal moderada. En el momento que se permitió que ocurriera la expansión de volumen inducida por el NaHCO_3 , la reabsorción de HCO_3^- alcanzó una meseta cuando la concentración plasmática de HCO_3^- era de 28 mEq/L. En comparación, cuando la expansión de volumen se minimizó por una anterior depleción del volu-

* Ya que la $T_{\text{mHCO}_3^-}$ se mide en mEq reabsorbidos por minuto, la máxima reabsorción de 28 mEq/L del filtrado glomerular debe corregirse por la TFG. Si la TFG fuera de 125 ml/min (o 0,125 L/min), entonces la $T_{\text{mHCO}_3^-}$ sería 3,5 mEq/min (28 mEq/L \times 0,125 L/min).

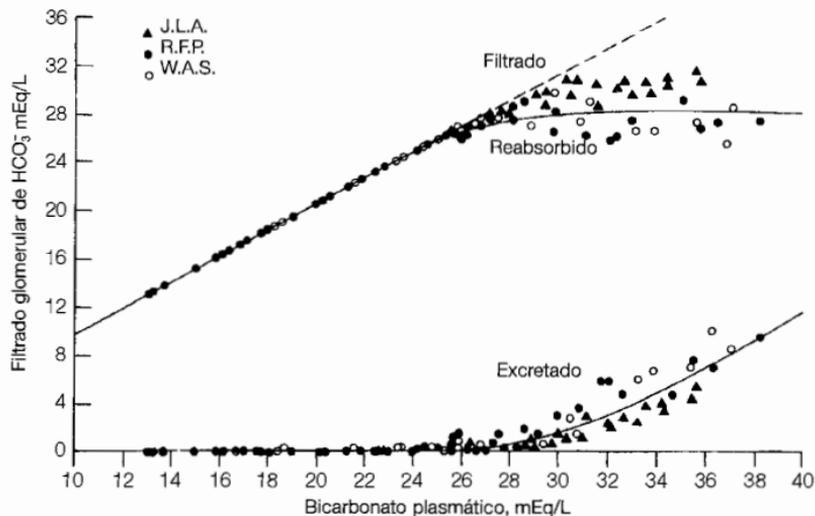


Figura 3-10. Filtración, reabsorción y excreción de bicarbonato en función de la concentración plasmática en humanos normales. (De Pitts RF, Ayer J, Shiess W, J Clin Invest 28:35, 1949. Utilizado con autorización del Copyright de la American Society for Clinical Investigation.)

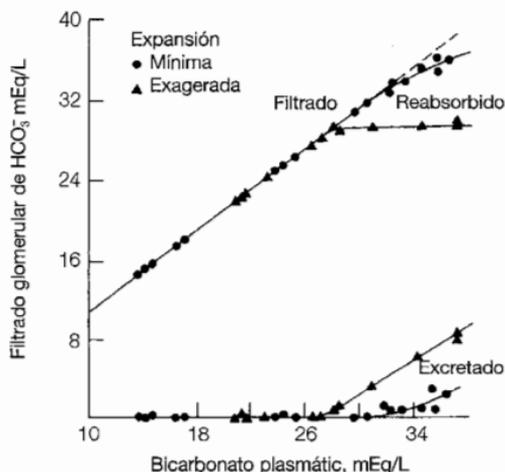
men, la reabsorción de HCO_3^- continuó elevándose, incluso cuando la concentración plasmática de HCO_3^- alcanzó los 36 mEq/L. En la rata, una $T_{\text{mHCO}_3^-}$ no puede demostrarse si la hipovolemia se evita, incluso si la concentración plasmática de HCO_3^- es mayor de 60 mEq/L⁷⁶.

Estas observaciones demuestran que no hay una *Tm absoluta para el HCO_3^-* , ya que la capacidad reabsortiva varía directamente con la reabsorción fraccional de Na^+ ^{76,77}. Esto tiene importancia clínica en pacientes con depleción de volumen y alcalosis metabólica (concentración plasmática de HCO_3^- alta, pH arterial elevado). La respuesta normal al aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- es excretar el exceso de HCO_3^- por la orina. Sin embargo, la hipovolemia y la hipocloremia asociada aumentan la reabsorción de HCO_3^- , y producen la retención de un exceso de HCO_3^- y la perpetuación de la alcalosis (véase Cap. 18). La excreción de HCO_3^- aumentará sólo si el estímulo para la retención de Na^+ y Cl^- es eliminado mediante la restauración de la normovolemia.

Glucosa

En condiciones normales, toda la glucosa filtrada se reabsorbe en el túbulo proximal y regresa a la circulación sistémica por los capilares peritubulares. Este proceso tiene lugar en dos pasos. La glucosa filtrada entra en la célula mediante cotransporte pasivo con el Na^+ (incluso aunque la glucosa se mueva penosamente contra un gradiente de concentración) (véase Fig. 3-5)^{19, 20}; después abandona la célula por la membrana basolateral, probablemente por difusión por la vía de los transportadores específicos de glucosa, que son independientes del Na^+ y que están restringidos a la membrana basolateral^{78, 79}.

Figura 3-11. Curvas de titulación de bicarbonato obtenidas de un paciente con una TFG de 37 ml/min estudiado bajo condiciones de mínima y exagerada expansión del volumen del flujo extracelular. (De Slatopolsky E, Hoffsten P, Purkerson M, Bricker NS, *J Clin Invest* 49:998, 1970. Utilizado con autorización del Copyright de la American Society for Clinical Investigation.)



Los cotransportadores de Na^+ -glucosa tienen diferentes características en los distintos segmentos proximales²⁰. Los segmentos S_1 y S_2 tienen un transportador de alta capacidad y baja afinidad, que es capaz de eliminar la mayoría de la glucosa filtrada. (Esta glucosa es devuelta en su mayor parte a la circulación sistémica, ya que estos segmentos no utilizan glucosa en primer lugar para el metabolismo oxidativo)⁶⁰.

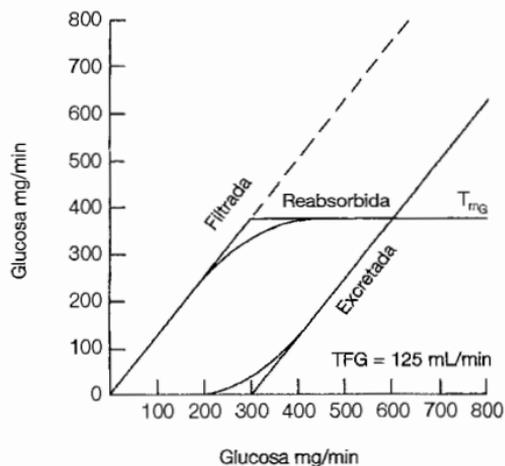
El alto grado de reabsorción proximal inicial da como resultado una relativamente pequeña cantidad de glucosa para ser aportada al segmento S_3 . Para reabsorber la glucosa restante, el transportador en este punto tiene una alta afinidad y una tasa de unión de 2:1, es decir 2 Na^+ : 1 glucosa. Por lo tanto, el efecto adicional de un gradiente interno favorable de 2 iones de Na^+ es usado para dirigir el transporte cuesta arriba frente a un gradiente de concentración aumentado¹⁹. Diferencias similares están presentes en los transportadores de glucosa de la membrana basolateral que devuelven la glucosa reabsorbida a la circulación sistémica: baja afinidad en el segmento S_1 , y una alta afinidad en las partes finales del túbulo proximal⁷⁸.

Los cDNA para los transportadores de baja afinidad y alta capacidad, denominados SGLT_2 , y los de alta afinidad y baja capacidad, denominados SGLT_1 , han sido clonados y secuenciados^{81,82}. Ambos transportadores son altamente homólogos con respecto a los aminoácidos y son capaces de transportar sodio y glucosa por la vía de poros transmembrana. Los SGLT_2 se han encontrado exclusivamente en el túbulo proximal, mientras que los SGLT_1 están también expresados en el tracto gastrointestinal.

Estudios en sujetos normovolémicos han demostrado una T_m para la glucosa de aproximadamente 375 mg/min (Fig. 3-12). Así, la glucosa no aparecería en la orina hasta que la cantidad filtrada sobrepase este valor. Si la TFG es de 125 ml/min, la glucosuria no comenzaría hasta que la concentración plasmática de glucosa fuera mayor de 300 mg/dl [125 ml/min \times 3 mg/ml (o 300 mg/dl) igual a 375 mg/min]. (La concentración normal de glucosa en plasma es de 60 mg/dl a 100 mg/dl, en ayunas.)

Sin embargo, la glucosa generalmente puede detectarse en la orina cuando la concentración de glucosa plasmática sobrepase los 180 mg/dl a 200 mg/dl. Esta desviación de la T_m se denomina *splay* o *aplanamiento* y ha sido atribuida a la heterogeneidad en la relación

Figura 3-12. La filtración, reabsorción y excreción de glucosa como una función de la concentración plasmática en humanos normales. Las curvas para la reabsorción y secreción están dibujadas en dos formas: (1) como ideales, curvas entrecortadas con ángulo; y (2) curvas redondeadas más descriptivas de las verdaderas relaciones. Con una T_m para la glucosa de 375 mg/min y una TFG de 125 ml/min, la excreción de glucosa no debe comenzar hasta que la concentración plasmática de glucosa sea mayor de 300 mg/dl (curva entrecortada con ángulo). Sin embargo, debido a la heterogeneidad tubular (véase el texto) hay un «splay» o «aplanamiento» en la curva de titulación de la glucosa (curva redondeada) y la glucosuria comienza cuando la concentración plasmática de glucosa excede los 180 a 200 mg/dl, mucho antes de la saturación de la capacidad de reabsorción tubular. La relativa ausencia de «splay» en la curva de titulación del HCO_3^- (Fig 3-10) puede ser debida a la posibilidad de reabsorción distal para compensar las variaciones en el transporte proximal. Esto contrasta con la glucosa, que es reabsorbida enteramente en el túbulo proximal. (De Pitts RF, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 3ª ed. Copyright © 1974 por Yerer Book Medical Publishers, Inc, Chicago. Utilizado con autorización. Adaptado de Wright HR, Russo HF, Sheggs HR, et al., *Am J Physiol* 149: 130, 1947.)



entre el tamaño glomerular y la longitud tubular proximal dentro de las nefronas individuales⁸³. Una nefrona con un gran glomérulo (es decir, con gran cantidad filtrada) o con un túbulo proximal relativamente corto (es decir, con una capacidad reabsortiva baja) verterá glucosa en la orina a una concentración de glucosa plasmática más baja que la prevista por su T_m para el conjunto del riñón.

Clínicamente, la glucosuria se produce con mayor frecuencia cuando la cantidad filtrada está aumentada debido a hiperglucemia en una diabetes mellitus incontrolada. Menos a menudo, hay un defecto en la reabsorción proximal que puede ser selectivo, como en la glucosuria renal⁸⁴, o parte de una anomalía generalizada en el transporte proximal, como en el síndrome de Fanconi⁸⁵. En la glucosuria renal, la aparición de glucosa en la orina con una concentración plasmática de glucosa normal, se piensa que se debe tanto a una disminución en el número de transportadores de glucosa, como a una reducción en la afinidad de los transportadores para la glucosa⁸⁶.

Urea

La urea, que es un producto final del metabolismo de las proteínas, es liposoluble y capaz de atravesar la mayoría de las membranas celulares por difusión pasiva. La reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de urea en el líquido tubular, por lo que permite a la urea ser reabsorbida pasivamente bajo un gradiente de concentración. Este puede ser facilitado por un transportador constitutivo. La urea también es reabsorbida en los segmentos más distales de la nefrona, y la importancia de este hecho se comentará en el Cap. 4. El efecto neto es que sólo del 50% al 60% de la urea filtrada se excreta normalmente.

La concentración de urea en la sangre se mide como nitrógeno ureico sanguíneo (BUN). El BUN tiende a variar inversamente con la TFG, un reflejo de la importancia de la filtración glomerular en la excreción de la urea (véase Cap. 2). Así, una elevación en el BUN se debe con frecuencia a una caída en la TFG. Sin embargo, hay dos excepciones importantes: las condiciones asociadas con la producción de urea aumentada, tales como el sangrado gastrointestinal, el tratamiento glucocorticosteroideo o una dieta rica en proteínas; y la depleción de volumen, en la cual el aumento en la reabsorción proximal de Na^+ y H_2O produce una reabsorción de urea aumentada y consecuentemente un aumento en el BUN. Esto se denomina *azotemia prerrenal*, ya que la elevación del BUN no se debe a enfermedad renal y se asocia a ninguna o a una menor elevación en la concentración de creatinina plasmática⁶⁷.

Calcio

El Na^+ , K^+ y Cl^- de la dieta se absorben casi totalmente en el tracto gastrointestinal y sus concentraciones en estado estable en el líquido extracelular se mantienen principalmente por cambios en la excreción urinaria. En contraste, la absorción del calcio y el fosfato es incompleta, y variaciones en la absorción intestinal y en la liberación de calcio y fosfato del hueso así como la excreción urinaria, contribuyen a la regulación del balance de calcio y fosfato.

Aproximadamente el 40% del Ca^{2+} plasmático está unido a la albúmina y no se filtra en el glomérulo. Del restante 60%, el 50% es Ca^{2+} iónico (libre) fisiológicamente importante y el 10% está unido a citrato, bicarbonato o fosfato. El Ca^{2+} filtrado se reabsorbe en toda la nefrona, con alrededor de un 5% que es excretado en una dieta normal⁶⁸. Aproximadamente del 80% al 85% del Ca^{2+} filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y en el asa de Henle medular; la mayor parte de este transporte, pero no todo, es pasivo, y sigue los gradientes establecidos por la reabsorción de ClNa y agua⁶⁹⁻⁹¹. La reabsorción pasiva de calcio en la porción ascendente gruesa tiene lugar por vía paracelular, un proceso que parece ser facilitado por una proteína del complejo de unión denominada paracelina 1⁹².

La regulación de la excreción de Ca^{2+} según las necesidades fisiológicas parece tener lugar principalmente en la nefrona cortical distal, incluyendo el túbulo distal y la porción contigua ascendente gruesa cortical del asa de Henle y los segmentos conectores (véase Fig. 1-3)^{69,91,93}. En estos segmentos, la hormona paratiroidea (PTH) y en menor grado la vitamina D estimulan la reabsorción de Ca^{2+} . La PTH activa un sistema adenilato ciclasa hormono específico^{93,94-96}, mientras la vitamina D induce la producción de proteínas ligadoras de calcio (calbindinas)⁹⁹ y aumenta el efecto de la PTH¹⁰⁰.

El Ca^{2+} luminal parece entrar en las células a través de los canales de Ca^{2+} de la membrana apical, bajo un gradiente electroquímico favorable (interior celular negativo, baja concentración celular de Ca^{2+} de menos de 200 nanomol/L)^{95,97}. La PTH aumenta la entrada de Ca^{2+} , aunque el mecanismo por el que esto ocurre no es conocido en su totalidad. Se ha sugerido que el efecto principal de la PTH es aumentar el número de canales de Cl^- en la membrana basolateral; la consiguiente pérdida de cloro aniónico de la célula hiperpolarizará la membrana celular, por eso aumentan tanto la actividad de los canales de Ca^{2+} voltaje dependientes en la membrana luminal como el gradiente para la entrada pasiva de Ca^{2+} dentro de la célula. Una proteína ligadora de calcio vitamina D dependiente también parece facilitar la captación de Ca^{2+} en la membrana luminal⁹⁹.

La expulsión de este Ca^{2+} al intersticio peritubular puede entonces tener lugar al menos en parte por la bomba Ca^{2+} -ATPasa basolateral o por un intercambiador de 3Na^+ - 1Ca^{2+} . El último transportador, que puede ser el responsable de hasta el 70% de la expulsión de calcio, utiliza el gradiente electroquímico interno favorable por la entrada de Na^+ (en esta ocasión ocurre en la membrana basolateral) para realizar la reabsorción de Ca^{2+} .^{94,101} Además de aumentar el número de canales de Cl^- abiertos en la membrana basolateral, la PTH también puede aumentar el número de los intercambiadores de Na^+ - Ca^{2+} , por eso aumenta la expulsión de Ca^{2+} de la célula^{102,103}.

Implicaciones clínicas. La interacción entre estos factores humorales puede ser ilustrada por la respuesta a un aumento en el aporte de calcio en la dieta. El consiguiente aumento en la absorción de Ca^{2+} desde el intestino lleva a una pequeña elevación en la concentración plasmática de Ca^{2+} , la cual disminuye la liberación tanto de PTH como de calcitriol (1,25 dihidroxicolecalciferol, la forma más activa de la vitamina D (véase Cap. 6) El efecto neto es una reducción en la reabsorción distal de Ca^{2+} y excreción del exceso de Ca^{2+} .

La porción ascendente gruesa del asa de Henle también puede contribuir a la respuesta calciúrica después de una carga de calcio. Este efecto parece estar mediado por los receptores sensibles al calcio, los cuales se expresan en la membrana basolateral de estas células (véase «Magnesio» más adelante)¹⁰⁴.

Por otra parte, una reducción en la concentración plasmática de Ca^{2+} por debajo de 8,5 mg/dl a 9 mg/dl (el límite bajo de la normalidad), generalmente da como resultado una caída en la excreción urinaria de Ca^{2+} a niveles muy bajos¹⁰⁵. Esta respuesta está mediada en parte por la estimulación en la secreción de PTH y calcitriol inducida por la hipocalcemia.

Es importante considerar de qué forma están alteradas estas relaciones en los pacientes con hipoparatiroidismo¹⁰⁵. Debido a que la PTH es el principal estímulo para la síntesis de calcitriol, hay una deficiencia de ambas hormonas en esta enfermedad. Como resultado, las relaciones entre la concentración plasmática de Ca^{2+} y la excreción urinaria de Ca^{2+} es reajustada: la disminución en la reabsorción de Ca^{2+} lleva a una calciuria persistente, incluso aunque el paciente tenga una concentración plasmática por debajo de 7,5 mg/dl. Si se administra calcitriol para corregir la hipocalcemia, habrá una deficiencia de PTH y un defecto persistente en el transporte distal de Ca^{2+} . En consecuencia, una elevación en la concentración plasmática de Ca^{2+} hasta niveles todavía bajos de 8 mg/dl puede estar asociada

con un aumento significativo en la excreción urinaria de Ca^{2+} . Cualquier intento añadido de corregir la hipocalcemia llevará a un aumento de la hipercalcemia y a una posible formación de cálculos de calcio^{105,106}. Por lo tanto, el desarrollo de hipercalcemia a menudo limita el grado en el cual la concentración plasmática de Ca^{2+} puede ser normalizada.

La reabsorción pasiva de la mayoría del Ca^{2+} filtrado en el túbulo proximal y el asa de Henle también es importante clínicamente, ya que esto implica que el transporte de Ca^{2+} en estos segmentos podría afectarse por cambios en el transporte neto de ClNa . Por lo tanto, con un aporte constante de Ca^{2+} , las variaciones en la reabsorción del Na^+ (debidas a la dieta, drogas o cambios en el volumen circulante efectivo) alterarán tanto la excreción de Na^+ como la de Ca^{2+} .¹⁰⁷

Estas características son útiles en el tratamiento de la hipercalcemia y la nefrolitiasis debida a hipercalcemia^{88,107}.

- La hipercalcemia puede ser corregida por un aumento en la excreción de Ca^{2+} . Esto puede lograrse por una disminución en la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal con un alto aporte de ClNa , y en el asa de Henle por el uso de un diurético que inhibe la reabsorción en el asa del ClNa , como la furosemida.
- A la inversa, la excreción baja de calcio puede reducir la frecuencia de formación de cálculos en los pacientes con hipercalcemia idiopática¹⁰⁸. Esto puede lograrse por un aumento en la reabsorción de Na^+ y secundariamente de Ca^{2+} en el túbulo proximal y asa de Henle por la inducción de depleción de volumen con un aporte bajo de Na^+ y diuréticos¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Sin embargo, el diurético *debe actuar distal a la porción ascendente* gruesa medular, ya que este puede aumentar la excreción de Na^+ sin aumentar la de Ca^{2+} . Tanto los diuréticos tiazídicos, los cuales actúan en el túbulo distal, como el amiloride, el cual actúa en los segmentos conectores, son útiles a este respecto.

Además de la inducción de depleción de volumen, estos agentes también disminuyen la excreción de Ca^{2+} por estimulación directa de la reabsorción de Ca^{2+} distal^{110,111}. La forma en la que esto ocurre no se conoce en su totalidad; es probable que sea indirectamente, ya que los dos diuréticos actúan por mecanismos diferentes (véase Cap. 15). Una teoría propone un papel central para el aumento de la captación de Ca^{2+} en la membrana luminal mediante mecanismos similares a los reseñados arriba para la hormona paratiroidea^{111,112}. De acuerdo con esta hipótesis, la reducción en la entrada de Cl^- a través de la membrana luminal inducida por los diuréticos, combinada con la salida continuada de Cl^- a través de los canales en la membrana basolateral da como resultado una hiperpolarización de la célula¹¹¹. El efecto neto es una actividad aumentada de los canales de Ca^{2+} voltaje dependientes lumbales y un aumento del gradiente eléctrico que favorece la captación de Ca^{2+} desde la luz.

La caída de la concentración de Na^+ en la célula que sigue a la inhibición de la captación de Na^+ inducida por los diuréticos también puede desempeñar un papel colaborador^{95,103}. Este cambio intracelular aumentará el gradiente para la entrada pasiva de Na^+ a través de la membrana basolateral, y por lo tanto para

la salida de Ca^{2+} desde la célula por la vía de los intercambiadores de Na^+ - Ca^{2+} basolaterales.

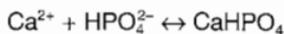
Fosfato

Del 80% al 90% del fosfato filtrado es reabsorbido normalmente, y esto se produce casi totalmente en el túbulo proximal. El fosfato filtrado inicialmente se mueve desde la luz hacia dentro de la célula por la vía específica de los cotransportadores de Na^+ -fosfato en la membrana luminal^{122,113,114}. Estos transportadores generalmente tienen un balance $3\text{Na}^+ : 1\text{HPO}_4^{2-}$; esto permite un gradiente interno favorable de tres iones Na^+ para dirigir la captación continuada de fosfato a pesar de la caída de la concentración de fosfato en el fluido tubular¹¹⁵. Los transportadores de alta afinidad en el túbulo proximal final también contribuyen a la capacidad de reabsorción de la mayoría del fosfato filtrado¹¹⁶. El fosfato que entra en la célula difunde pasivamente hacia fuera, a través de la membrana basolateral, por la vía de un mecanismo incierto¹¹⁴.

Hay tres cotransportadores de Na^+ -fosfato diferentes^{22,117}. El tipo II parece ser el más importante cotransportador de Na^+ -fosfato dentro del túbulo proximal, como se evidencia por la severa pérdida renal de fosfato en los ratones con inactivación dirigida de esta proteína¹¹⁸.

El transporte proximal de fosfato está regulado fundamentalmente por dos factores, los cuales afectan específicamente a la actividad del transportador de Na^+ -fosfato: la *concentración plasmática de fosfato* y la *hormona paratiroidea*^{114,119-121}. Una dieta baja en fosfato o hipofosfatemia, por ejemplo, llevan a una abolición virtual de la excreción de fosfato en la orina, un efecto que está principalmente mediado por la actividad aumentada del cotransportador de tipo II^{22, 113,114}. En los ratones sin genes de transportadores de tipo II, el transporte proximal de fosfato con privación crónica de fosfato es sólo del 15% del total del de los ratones de tipo salvaje⁸³.

En contraste, la actividad del transportador de Na^+ -fosfato está disminuida después de una carga de fosfato¹²⁰, y da como resultado un aumento apropiado en la excreción urinaria. Aunque esto en parte representa un efecto directo del aumento de la concentración plasmática de fosfato¹²⁰, la secreción aumentada de PTH también desempeña un papel colaborador^{113,123}. La liberación aumentada de PTH en este caso se produce ya que la carga de fosfato puede reducir la concentración plasmática de Ca^{2+} por la dirección de esta reacción hacia la derecha,



y puede disminuir la producción renal de calcitriol, y así elimina el efecto inhibitorio normal de esta hormona en la glándula paratiroides^{124,125}.

Otro factor que puede afectar a la reabsorción proximal de fosfato es la acidosis metabólica. En este contexto, la actividad del transportador está disminuida, lo que conduce a un aumento en la excreción de fosfato¹¹⁴. La fosfaturia es en parte beneficiosa en la medida en que ésta aumenta la excreción de *buffer*, permitiendo de ese modo que se excrete más ácido. Dos factores pueden estar involucrados en esta respuesta: la inhibición directa del cotransportador de Na^+ -fosfato en la que la afinidad para la interacción con el Na^+

está reducida¹¹⁵ y, debido a la caída en el pH del fluido tubular, la conversión de HPO_4^{2-} a H_2PO_4^- , la cual tiene una baja afinidad para la unión en el sitio del fosfato en el cotransportador^{114,126}.

Magnesio

El magnesio circulante está parcialmente ligado a proteínas, ya que sólo del 70 al 80% es filtrado a través del glomérulo. En general, alrededor del 3% del Mg^{2+} filtrado escapa a la reabsorción en humanos y es excretado^{127,128}. Este valor es apropiadamente aumentado después de una carga de Mg^{2+} y cae a niveles muy bajos con la depleción de Mg^{2+} . En contraste con otros solutos, sin embargo, la mayoría del Mg^{2+} filtrado (del 50% al 60%) es reabsorbido en la porción ascendente gruesa cortical del asa de Henle y en el túbulo contorneado distal, y no en el túbulo proximal (20% al 30%)¹²⁷. Además las alteraciones en la excreción de Mg^{2+} son fundamentalmente debidas a los cambios en el transporte del asa. Por ejemplo, una dieta baja en Mg^{2+} lleva a una rápida caída en la excreción de Mg^{2+} que es debida a un aumento en la reabsorción de Mg^{2+} en el asa y que puede producirse incluso antes de que exista una caída en la concentración plasmática de Mg^{2+} o en la cantidad de Mg^{2+} filtrado¹²⁹.

Los mecanismos celulares de transporte de Mg^{2+} en la porción ascendente gruesa no son conocidos en su totalidad. El grueso del transporte de Mg^{2+} parece ser pasivo, produciéndose por difusión paracelular entre las células y siendo dirigido por gradiente eléctrico favorable como resultado de la reabsorción de cloruro sódico (véase Fig. 4-2)^{127,128,130}. La reabsorción paracelular de magnesio en este punto parece estar facilitada por una proteína de los complejos de unión llamada paracelina 1⁹².

Los factores que controlan el transporte de Mg^{2+} actúan a través de cambios en el voltaje y/o de la permeabilidad de la vía paracelular. Por lo tanto, la reabsorción disminuida y la pérdida de Mg^{2+} pueden estar inducidas por la administración de un diurético de asa, el cual inhibe la reabsorción de sodio y cloro, o por mutaciones en el gen de la paracelina 1⁹². Ya que la paracelina 1 parece mediar la reabsorción pasiva de calcio así como la de magnesio, los pacientes con mutaciones se presentan con pérdidas renales de magnesio y calcio⁹².

El transportador de magnesio en la porción ascendente gruesa cortical está también influido por variaciones en las concentraciones plasmáticas de magnesio y/o calcio, de forma que permite que la reabsorción de Mg^{2+} varíe aproximadamente con el aporte de Mg^{2+} . Este proceso regulador está mediado en parte por receptores sensibles al calcio (y magnesio) localizados en la membrana basolateral de las células de la porción ascendente gruesa¹⁰⁴. La unión de calcio o magnesio del dominio extracelular al receptor inicia una serie de señales intracelulares, cuyo resultado es la inhibición de los canales de potasio (luminales) apicales^{104,131}. El efecto último inhibirá la reabsorción de cloruro sódico, y aumentará de ese modo la excreción de Mg^{2+} por prevención de la generación de gradientes pasivos de reabsorción de Mg^{2+} . Este proceso es revertido por la hipomagnesemia, y tiene como resultado un marcado aumento en la reabsorción en el asa y una reducción en la excreción urinaria.

Además del transporte paracelular en la porción ascendente gruesa, el manejo del Mg^{2+} también implica un proceso transcelular activo en el túbulo contorneado distal^{127,132}.

Este proceso puede ser activado por cambios en la concentración plasmática de Mg^{2+} y puede producirse por la vía del intercambiador de Na^+/mg .

Una variedad de hormonas, incluyendo la ADH, la hormona paratiroidea, el glucagón, la calcitonina y los agonistas β -adrenérgicos, pueden estimular la reabsorción de Mg^{2+} en la porción ascendente gruesa cortical y en el túbulo contorneado distal mediante la generación de AMP cíclico^{133,134}. Sin embargo, no es probable que estas respuestas desempeñen un papel importante en la regulación del Mg^{2+} , ya que la secreción de estas hormonas no está afectada por alteraciones en el balance de Mg^{2+} .

Ácido úrico

El ácido úrico se forma a partir del metabolismo de nucleótidos de purina. Con una pK_a de alrededor de 5,35, la reacción



se desplaza muy a la derecha con un pH arterial normal de 7,40. Por consiguiente, la mayoría del ácido úrico circula como el anión urato. El urato filtrado es manejado totalmente en el túbulo proximal, donde están implicados tres procesos independientes¹³⁵⁻¹³⁷:

- Reabsorción de la mayor parte del urato filtrado en el túbulo proximal inicial.
- Secreción tubular por la vía secretora de aniones orgánicos en el túbulo medio proximal de una cantidad aproximadamente igual al 50% de la cantidad filtrada.
- Reabsorción tras la secreción de la mayoría del urato secretado en el túbulo proximal final.

El efecto neto es la excreción del 6% al 12% de la cantidad filtrada. Las alteraciones en la excreción según la homeostasis del urato se cree que están mediadas fundamentalmente por cambios en la tasa de secreción tubular.

El mecanismo por el cual estos procesos suceden no se conoce en su totalidad, pero los *intercambiadores de aniones* parecen desempeñar un importante papel. La *reabsorción* de urato, por ejemplo, puede estar mediada por un contrartransportador de $urato^- - OH^-$ (o $urato^- - HCO_3^-$) en la membrana luminal que funciona en paralelo con el intercambiador de $Na^+ - H^+$ (Fig. 3-13a)^{136,137}. El último, el cual está dirigido por la baja concentración de Na^+ celular, crea un gradiente en el cual la célula es más alcalina y por lo tanto tiene una más alta concentración de OH^- (y concentración de HCO_3^-) que la luz. Este gradiente favorable para la salida de OH^- puede entonces dirigir la reabsorción de urato.

La consiguiente salida del urato reabsorbido a través de la membrana basolateral puede suceder por difusión facilitada bajo un gradiente electroquímico favorable. El intercambio con un anión intersticial, tal como el Cl^- (el cual tiene una más alta concentración en el intersticio que en la célula), podría desempeñar también un papel colaborador¹³⁶. Un transportador de urato que ha sido clonado puede desempeñar un papel en la excreción de urato¹³⁸.

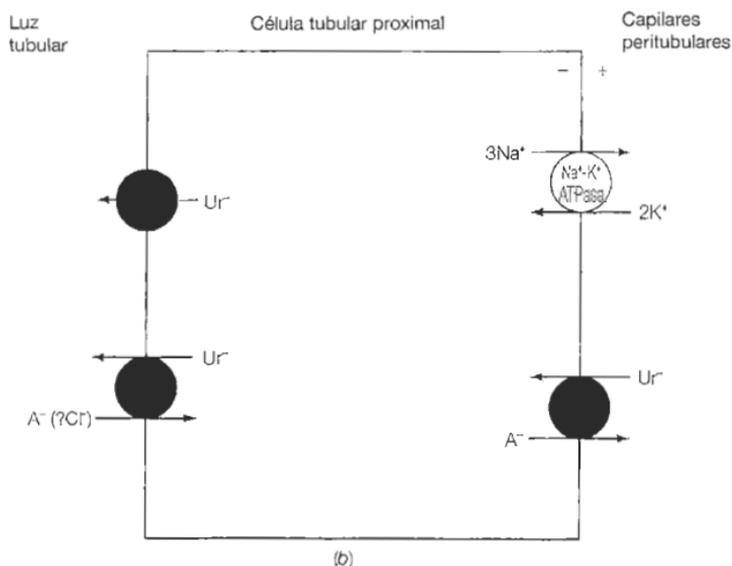
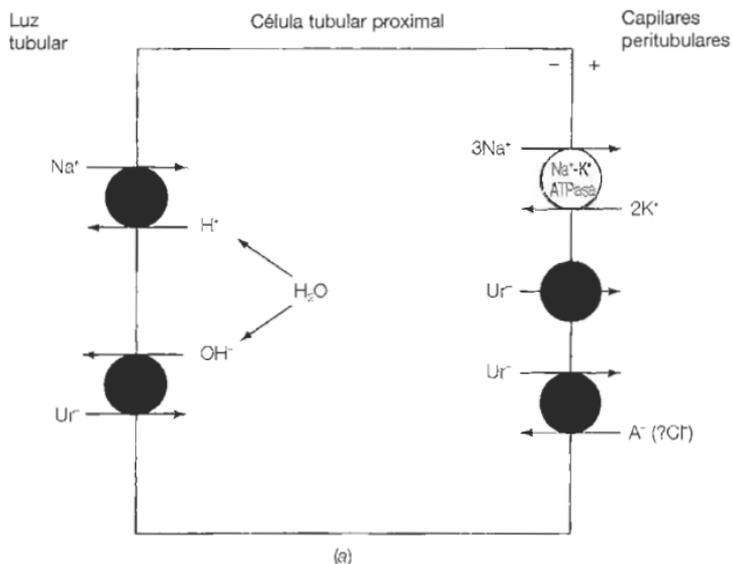


Figura 3-13. Modelo para la reabsorción de urato (a), y la secreción (b) en el túbulo proximal. (a) La reabsorción de urato se inicia con la entrada dentro de la célula por la vía de un intercambiador de urato- OH^- que está dirigido por el gradiente de pH creado por el anti-transportador de Na^+ - H^+ . El urato reabsorbido entonces abandona la célula por difusión mediada por transportadores o posiblemente por intercambio con aniones, con un anión como el Cl^- . (b) La secreción de urato, por otra parte, comienza con la entrada de urato dentro de las células a través de la membrana basolateral, probablemente en intercambio con aniones celulares (A^-), tales como los intermediarios del ácido cítrico. El movimiento desde la célula hacia la luz puede entonces producirse por difusión simple o por intercambio con un anión que tiene una concentración luminal relativamente alta, como el Cl^- .

Los pasos involucrados en la secreción de urato están menos claros^{135,136}. El urato puede entrar en la célula por la membrana basolateral en intercambio con un anión celular (véase «Mecanismos secretores» más adelante) (Fig. 3-13b). La secreción a través de la membrana luminal podría entonces producirse por simple difusión o en intercambio por un anión como el Cl^- , el cual tiene una concentración luminal alta y por lo tanto un gradiente favorable para la entrada dentro de la célula¹³⁵.

Aunque estos modelos explican cómo el urato puede ser transportado, esto aún permanece sin aclarar, porque el urato es reabsorbido en las porciones inicial y final del túbulo proximal y es secretado en la porción media. La hipótesis que prevalece actualmente es que la reabsorción neta de urato o la secreción dentro de un determinado segmento está determinada por el número absoluto de transportadores de reabsorción o secreción localizados dentro de las membranas de ese segmento¹³⁵.

La reabsorción neta de urato también varía directamente con el transporte proximal de Na^+ y, en presencia de depleción de volumen, tanto la excreción de Na^+ como la de urato están reducidas¹³⁹. El mecanismo por el cual el manejo del urato es afectado no se conoce en su totalidad, aunque la angiotensina II puede desempeñar un papel importante. Esta hormona, la liberación de la cual está aumentada por hipovolemia, aumenta la actividad del antitransportador proximal de $\text{Na}^+\text{-H}^+$ ^{53,54} un cambio que podría promover un aumento paralelo en el intercambio de urato $^-\text{OH}^-$. Además, la reabsorción proximal de agua aumentada, aumenta la concentración de urato en el fluido tubular, por lo que facilita la entrada de urato dentro de la célula.

Independientemente del mecanismo, el aumento de la reabsorción neta proximal es el responsable de la elevación en el plasma de la concentración de urato (hiperuricemia) que aparece con frecuencia en los pacientes con tratamiento diurético. Sin embargo, si las pérdidas de agua y Na^+ inducidas por el diurético son reemplazadas, la hiperuricemia no se desarrolla, ya que no hay estímulo para la retención de Na^+ ¹⁴⁰.

Proteínas

Las proteínas filtradas son casi enteramente reabsorbidas en el túbulo proximal. Varios mecanismos están implicados en este proceso, puesto que las proteínas de diferentes tamaños tienen diferentes sistemas de transporte^{141,142,143}.

Los aminoácidos entran en la célula principalmente por cotransporte con Na^+ y después son devueltos a la circulación sistémica por difusión facilitada a través de la membrana basolateral²¹. Hay varios transportadores de aminoácidos diferentes dependientes del sodio, cada uno de los cuales reconoce diferentes grupos de aminoácidos.

También hay transportadores independientes de sodio para aminoácidos neutros (tales como la leucina, isoleucina y fenilalanina) y para cistina y otros aminoácidos dibásicos (ornitina, arginina y lisina)^{144,145}. Las mutaciones en los genes denominados SCL3A1, los cuales codifican una proteína que media el transporte independiente de sodio de cistina y aminoácidos dibásicos en el túbulo proximal y en el intestino delgado, son responsables de la cistinuria clásica^{146,147}. Esta enfermedad se caracteriza por la reabsorción disminuida de cistina y la formación de cálculos de cistina, ya que ésta es poco soluble en la orina.

Hay también otros cotransportadores dependientes de Na^+ en la membrana basolateral que permiten a algunos aminoácidos (tales como la glicina y la glutamina) entrar en la célula en ambas membranas. La importancia fisiológica de este efecto no se conoce completamente. La entrada aumentada de glutamina puede desempeñar un papel en el balance ácido-base, ya que este aminoácido es la principal fuente de producción de amonio en el túbulo proximal (véase Cap. 11).

Las proteínas grandes son utilizadas de distinta manera^{141,142}. Los péptidos pequeños, tales como la angiotensina II, son hidrolizados por las peptidasas del borde en cepillo, y los aminoácidos son después reabsorbidos. Los compuestos grandes como la insulina y la lisozima, entran en la célula por endocitosis mediada por transportador y son entonces transportados dentro de lisosomas, donde son metabolizados a aminoácidos^{141,148}. La eficiencia de la endocitosis es en parte dependiente del cambio molecular, con proteínas que son catiónicas (esto es, proteínas que tienen un punto isoeléctrico por encima del pH urinario) que son absorbidas más completamente que aquellas que son aniónicas^{141,148,149}. Esta dependencia de carga puede reflejar más avidez de unión de proteínas catiónicas a los fosfolípidos aniónicos en la membrana luminal.

Además, la albúmina puede ser reabsorbida por un segundo proceso de endocitosis de baja afinidad y alta capacidad, cuando ésta es filtrada en cantidades mayores de lo normal¹⁵⁰; esto se produce más frecuentemente en el síndrome nefrótico, en el que la reabsorción aumentada y el consiguiente catabolismo de la albúmina filtrada pueden contribuir a la hipoalbuminemia asociada.

El efecto neto de la reabsorción proximal y el catabolismo de proteínas es doble: (1) la preservación del balance de nitrógeno por minimización de las pérdidas urinarias y (2) participación en la homeostasis hormonal, ya que el riñón es el principal punto del metabolismo de hormonas polipeptídicas tales como la insulina, la gastrina y el glucagón¹⁴¹.

Citrato

En sujetos normales, del 65% al 90% del citrato filtrado es reabsorbido por, y entonces en su mayoría metabolizado en, el túbulo proximal¹⁵¹. Así como ocurre con la mayoría de los solutos, la entrada del citrato filtrado dentro de las células del túbulo proximal es dependiente de un gradiente electroquímico favorable para el Na^+ , siendo mediado por un cotransportador de $3\text{Na}^+ : 1\text{citrato}^{2-}$ cotransportador en la membrana luminal, también denominado transportador de $\text{Na}^+/\text{dicarboxilato}$ ¹⁵¹⁻¹⁵³.

Un importante determinante de la reabsorción neta de citrato es el estado del balance ácido-base^{151,154}. La acidemia está asociada con un aumento en la reabsorción proximal de citrato. Este cambio puede ser apropiado desde el punto de vista del balance ácido-base. El metabolismo de cada miliequivalente de citrato genera 3 mEq de bicarbonato; por lo tanto, el aumento de la reabsorción de citrato con la acidemia es beneficioso en la medida en que previene la pérdida de alcali en la orina, un cambio que podría además bajar el pH extracelular.

La relación entre el balance ácido-base y el manejo de citrato es en parte debida a la caída en el pH luminal, el cual facilita la conversión de citrato^{3-} , la principal forma de citrato circulante, en citrato^{2-} , el cual parece ser más fácilmente reabsorbido¹⁵⁴. La aci-

dosis intracelular asociada también aumenta la entrada de citrato dentro de la mitocondria (por la vía de un mecanismo desconocido); la consiguiente reducción en la concentración de citrato citosólico crea un gradiente más favorable para la reabsorción de citrato desde la luz tubular¹⁵¹. Estos cambios son reversibles por alcalemia, la cual disminuye la reabsorción de citrato y por lo tanto aumenta la excreción urinaria de citrato.

Además de la acidosis metabólica, la hipocalcemia es otra situación en la cual la reabsorción proximal de citrato está aumentada¹⁵⁵. Algún mecanismo similar puede estar implicado, ya que la pérdida de K^+ lleva a un intercambio transcelular de cationes en el cual el K^+ abandona las células y rellena los almacenes extracelulares y, para mantener la electroneutralidad, el H^+ y el Na^+ entran en las células. La consiguiente acidosis intracelular puede ser la responsable del aumento de la reabsorción de citrato.

El manejo del citrato resulta clínicamente importante en algunos pacientes que forman cálculos de calcio. El citrato es un potente inhibidor de la precipitación de oxalato cálcico y fosfato cálcico por combinación con Ca^{2+} libre para formar un compuesto no disociable pero soluble. La hipocitraturia es un factor de riesgo para la enfermedad litiasica^{108,156,157} y puede ser corregida por la administración de un alcali. El citrato potásico es el que más frecuentemente ha sido utilizado en este caso por que tiene dos ventajas^{157,158}. En primer lugar, el citrato (el cual es rápidamente metabolizado a bicarbonato) es generalmente mejor tolerado que el bicarbonato, el cual puede causar síntomas gastrointestinales debido a la formación local de gas. En segundo lugar, la sal de potasio es preferida porque el citrato sódico producirá expansión de volumen, lo cual, como se describe arriba, aumentará la excreción de Na^+ , y secundariamente la de Ca^{2+} .¹⁵⁸ El último efecto puede anular cualquier beneficio en la prevención de la litiasis derivado del aumento en la excreción de citrato.

MECANISMOS SECRETORES

Además de sus funciones reabsortivas, las células del túbulo proximal secretan iones hidrógeno (véase Cap. 11) y cationes y aniones orgánicos¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Los dos últimos procesos se producen principalmente en el segmento S_2 (véase Fig. 3-1), el cual tiene un alto número de bombas secretoras^{2,162}. En general, la secreción tubular se produce en tres etapas: movimiento de los solutos orgánicos desde los capilares peritubulares hacia el intersticio por difusión; transporte de los solutos dentro de las células a través de la membrana basolateral; y secreción desde la célula hacia la luz a través de la membrana luminal¹⁶¹.

Secreción de cationes orgánicos

El mecanismo por el cual se generan estos procesos puede ser ilustrado a partir de estudios con cationes orgánicos, ejemplos de los cuales incluyen la creatinina y fármacos tales como la cimetidina, el trimetoprim y la quinidina (Fig. 3-14)^{163,164}. Es probable que fuerzas pasivas desempeñen un papel fundamental en la entrada celular a través de la membrana basolateral, ya que la concentración de cationes en el fluido extra-

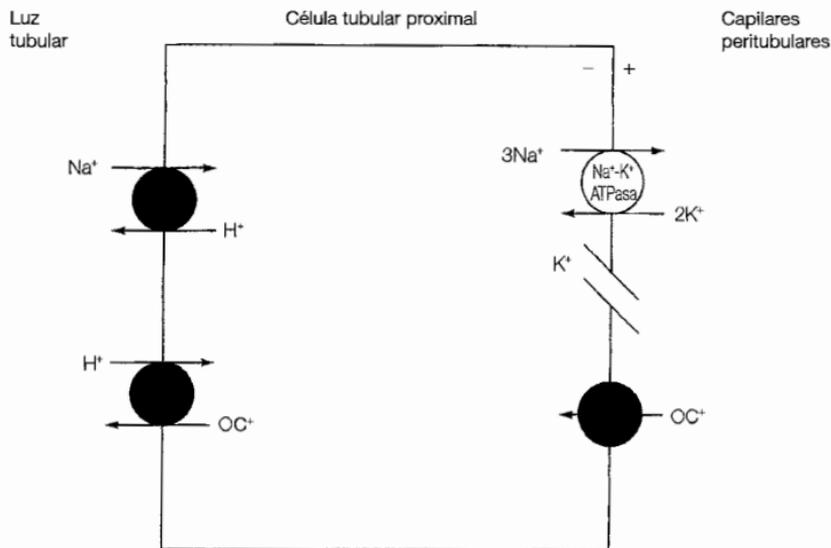


Figura 3-14. Modelo para la secreción de cationes orgánicos (OC^+) en el túbulo proximal. La entrada dentro de la célula se produce en parte por difusión pasiva mediada por transportadores a través de la membrana basolateral bajo gradientes de concentración y eléctricos favorables. La secreción hacia la luz se produce por un intercambiador de H^+ - OC^+ que está dirigido por el gradiente de H^+ creado por el antitransportador de Na^+ - H^+ .

celular es más alta que la de la célula y hay un potencial celular interior negativo. Este proceso parece producirse por difusión facilitada por la vía de proteínas contrantransportadoras de catión-catión, con un secuestro intracelular sustancial de cationes orgánicos^{161,165}.

Un gran número de transportadores específicos expresados en la membrana basolateral han sido aislados y clonados. Estos incluyen un transportador de cationes poliespecífico, denominado OCT1^{166} . Este transportador es dependiente del sodio y puede transportar una amplia variedad de cationes, que incluye la colina, la dopamina y la acetilcolina.

Para la mayoría de los cationes orgánicos, la consiguiente secreción a través de la membrana luminal parece producirse en paralelo con el antitransportador de Na^+ - H^+ ¹⁶³. Esto último lleva a un aumento en la concentración de hidrógeno en el fluido tubular que permite que la secreción de cationes orgánicos esté asociada a un gradiente interno de H^+ favorable por diferentes *intercambiadores de H^+ -catión* (Fig. 3-14)^{164,167,168}. Es importante destacar que la energía para cada uno de estos pasos es de nuevo proporcionada indirectamente por la bomba de Na^+ - K^+ ATPasa. La baja concentración celular de Na^+ dirige al antitransportador de Na^+ - H^+ , y la alta concentración celular de K^+ da como resultado la difusión pasiva de K^+ fuera de la célula y la generación de una negatividad celular.

La glicoproteína P, un constituyente de la membrana plasmática que media el transporte activo al exterior de sustancias tóxicas y no tóxicas, también puede desempeñar un papel en la secreción proximal de cationes orgánicos. Esta está localizada en la mem-

brana luminal del túbulo proximal, y la expresión aumentada lleva a un aumento en la secreción de cationes¹⁶⁹.

Los cationes orgánicos tienden a competir por mecanismos secretores comunes^{167,168}; como resultado, la presencia de cimetidina, por ejemplo, puede disminuir la secreción de creatinina, aumentar reversiblemente la concentración de creatinina plasmática sin ningún descenso en la tasa de filtración glomerular¹⁷⁰. Este efecto puede también ser útil en la clínica, ya que hace que el aclaramiento de creatina se convierta en una estimación más segura de la tasa de filtración glomerular^{171,172}.

Secreción de aniones orgánicos

Los aniones orgánicos, tanto endógenos (urato, hipurato, aniones cetoadicóticos) como exógenos (penicilinas, cefalosporinas, salicilatos, diuréticos, medios de contraste radiológico) compiten por diferentes mecanismos secretores. El mecanismo por el cual ocurre esto no se conoce totalmente pero, como se describió con anterioridad para el urato, los intercambiadores de aniones de la membrana basolateral y quizá de la membrana luminal parecen desempeñar un papel esencial (Fig. 3-13b)^{160,161,163,173}.

Los intermediarios del ciclo del ácido cítrico (particularmente el α -cetoglutarato) parecen ser importantes en la membrana basolateral. Estos compuestos pueden entrar en la célula por cotransporte con sodio a través de la membrana basolateral y son también producidos dentro de la célula; esta acumulación intracelular crea un gradiente de salida favorable que puede usarse para dirigir la captación de aniones orgánicos por la vía de un intercambiador de aniones orgánicos intermediarios^{160,163}. El número y distribución de cargas negativas parece ser el principal determinante del grado de unión al intercambiador de aniones¹⁷³.

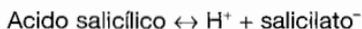
Un gran número de transportadores de aniones orgánicos en la membrana basolateral han sido caracterizados y/o clonados. A modo de ejemplo, el transportador 1 de aniones orgánicos tiene especificidad para aniones orgánicos, que incluyen el para-aminohipurato y el α -cetoglutarato¹⁷⁴. Los transportadores basolaterales adicionales incluyen el transportador resistente multifármaco asociado a proteína. La secreción de aniones orgánicos hacia la luz puede entonces producirse por difusión facilitada, ya que el potencial negativo del interior celular crea un gradiente eléctrico favorable¹⁶³.

La competición por estos mecanismos puede ser clínicamente importante. Como ejemplo, los sujetos en ayuno frecuentemente desarrollan hiperuricemia. Esto se cree que es secundario a la cetonemia del ayuno, la cual puede disminuir la secreción de urato. La secreción de aniones orgánicos puede también ser inhibida por el fármaco probenecid¹⁷³. Esta propiedad es de utilidad en pacientes seleccionados, ya que el probenecid ha sido administrado en unión al tratamiento con penicilina. Por la reducción en la secreción de penicilina (y la excreción), pueden lograrse niveles en sangre más altos del antibiótico.

El hecho de que estos mecanismos no sean muy específicos y capaces de secretar sustancias extrañas, hace que estén bien adaptados en un *papel principal en la eliminación de fármacos y sustancias químicas del organismo*. Esto es particularmente importante para aquellos agentes que tienen una alta unión a la albúmina, y por lo tanto no pueden ser excretados por filtración glomerular. La unión a la albúmina facilita la secre-

ción tubular en dos sentidos. En primer lugar, la unión parece ser necesaria para la secreción, la cual no se produce con aniones orgánicos libres¹⁷⁵. En segundo lugar, *la unión facilita la excreción urinaria de estos compuestos por maximizar su tasa de aporte a los puntos secretorios en el riñón*. La albúmina y otras proteínas grandes no pueden cruzar fácilmente las membranas capilares periféricas; como resultado, los compuestos unidos a proteínas están principalmente restringidos al espacio vascular, con acceso limitado al intersticio o las células¹⁷⁶.

Otros procesos de transporte pueden estar implicados en el manejo renal de solutos orgánicos. En particular, estas sustancias pueden sufrir reabsorción pasiva o secreción, dependiendo del pH de la orina. El ácido salicílico, por ejemplo, existe como ácido intacto y como anión orgánico:



El ácido intacto, pero no el anión orgánico, puede difundir libremente a través de las membranas celulares ya que éste es no polar. Esta diferencia hace que la excreción de salicilato sea *pH dependiente*. Aumentando el pH urinario (con la disminución de la concentración de H^+ libres) se desplazará la reacción de arriba hacia la derecha. La consiguiente caída en la concentración urinaria de ácido salicílico minimizará la retrodifusión del ácido salicílico secretado fuera de la luz tubular, y elevará de ese modo la excreción total del fármaco¹⁷⁷. Por lo tanto, la elevación del pH urinario es un componente importante del tratamiento de la intoxicación con salicilatos.

PROBLEMAS

3-1. Si no hay ningún cambio en el volumen extracelular, ¿qué efecto tendrá un aumento de la TFG en lo siguiente?

- Reabsorción fraccional de Na^+ .
- Reabsorción absoluta de Na^+ .

3-2. La hormona paratiroidea actúa en parte disminuyendo la actividad del antitransportador $\text{Na}^+ \text{H}^+$ en el túbulo proximal. ¿Qué efecto tendría esto en la reabsorción proximal de lo siguiente?

- Bicarbonato.
- Cloro.
- Agua.

3-3. Un sujeto con un BUN previo de 10 mg/dl y una concentración de creatinina plasmática de 1,0 mg/dl lleva 3 días de diarrea y tiene poco apetito. En el examen físico, el paciente parece estar deplecionado de volumen. Los análisis de sangre en este momento revelan un BUN de 40 mg/dl, una concentración de creatinina de 1,0 mg/dl y una concentración plasmática de urato de 10,1 mg/dl (lo normal es de 4 mg/dl a 8 mg/dl). Se observan cuerpos cetónicos (tales como el β -hidroxibutirato) en la orina y se cree que reflejan la cetosis asociada al ayuno.

- ¿Por qué ha aumentado el BUN?
- ¿Ha habido un cambio sustancial en la TFG?
- ¿Qué factores son los responsables de la hiperuricemia?

3-4. Los pacientes con la forma distal de la acidosis tubular renal tienen una concentración plasmática de HCO_3^- baja y un pH urinario relativamente alto (véase Cap. 21). ¿Qué efecto tendría esto en lo siguiente?

- Reabsorción proximal de ClNa .
- Reabsorción proximal de citrato.
- La probabilidad de que se formen cálculos de fosfato cálcico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maddox DA, Gennari JF. The early proximal tubule: A high-capacity delivery-responsive reabsorptive site. *Am J Physiol* 252:F573, 1987.
2. Woodhall PB, Tisher CC, Simonton CA, Robinson RR. Relationship between para-aminohippurate secretion and cellular morphology in rabbit proximal tubules. *J Clin Invest* 61:1320, 1978.
3. Helbert MJ, Dauwe SE, Van der Biest I, et al. Immunodissection of the human proximal nephron: Flow sorting of S₁S₂S₃, S₁S₂, and S₃ proximal tubular cells. *Kidney Int* 52:414, 1997.
4. Rector FC Jr. Sodium, bicarbonate, and chloride absorption by the proximal tubule. *Am J Physiol* 244:F461, 1983.
5. Kinne RKH. Selectivity and direction: Plasma membranes in renal transport. *Am J Physiol* 260:F153, 1991.
6. Gumbiner B. Structure, biochemistry, and assembly of tight junctions. *Am J Physiol* 253:C749, 1987.
7. Sabolic I, Valenti G, Verbavatz J, et al. Localization of the CHIP 28 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 263:C1225, 1992.
8. Nielsen S, Kwon T-H, Christensen BM, et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 10:647, 1999.
9. Lee MD, King LS, Agre P. The aquaporin family of water channel proteins in clinical medicine. *Medicine (Baltimore)* 76:141, 1997.
10. Schnermann J, Chou CL, Ma T, et al. Defective proximal tubule reabsorptive capacity in transgenic aquaporin-1 null mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:9660, 1998.
11. Neumann KH, Rector FC Jr. Mechanism of NaCl and water reabsorption in the proximal convoluted tubule of rat kidney: Role of chloride concentration gradients. *J Clin Invest* 58:1110, 1976.
12. Jacobson HR. Characteristics of volume reabsorption in rabbit superficial and juxtamedullary proximal convoluted tubules. *J Clin Invest* 63:410, 1979.
13. Katz AI. Distribution and function of classes of ATPases along the nephron. *Kidney Int* 29:21, 1986.
14. Schafer JA. Mechanism coupling the absorption of solutes and water in the proximal nephron. *Kidney Int* 25:708, 1984.
15. Green R, Giebisch G. Osmotic forces determining water reabsorption in the proximal tubule of rat kidney. *Am J Physiol* 257:F669, 1989.
16. Gullans SR, Avison MJ, Ogino T, et al. NMR measurements of intracellular sodium in the mammalian proximal tubule. *Am J Physiol* 249:F160, 1985.
17. Kone BC, Brady HR, Gullans SR. Coordinated regulation of intracellular K⁺ in the proximal tubule: Ba²⁺ blockade down-regulates Na⁺-K⁺-ATPase and upregulates two K⁺ permeable pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:6431, 1989.
18. Hurst AM, Beck JS, Laprade R, Lapointe J-Y. Na⁺ pump inhibition downregulates an ATP-sensitive K⁺ channel in rabbit proximal convoluted tubule. *Am J Physiol* 264:F760, 1993.
19. Sacktor B. Sodium-coupled hexose transport. *Kidney Int* 36:342, 1989.
20. Turner RJ, Moran A. Heterogeneity of sodium dependent D-glucose transport sites along the proximal tubule: Evidence from vesicle studies. *Am J Physiol* 242:F406, 1982.
21. Zelkovic I, Chesney RW. Sodium-coupled amino acid transport in renal tubule. *Kidney Int* 36:351, 1989.
22. Murer H, Lotscher M, Kaissling B, et al. Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: Molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. *Kidney Int* 49:1769, 1996.
23. Malnic G. Hydrogen secretion in renal cortical tubules: Kinetic aspects. *Kidney Int* 32:136, 1987.
24. Alpern RJ, Moe OW, Preisig PA. Chronic regulation of the proximal tubular Na/H antiporter: From HCO₃ to SRC (editorial). *Kidney Int* 48:1386, 1995.

25. Hoshi T. Electrophysiology of *Triturus* nephron: Cable properties and electrogenic transport systems. *Kidney Int* 37:157, 1990.
26. Williams KA. Three-dimensional structure of the ion-coupled transport protein NhaA. *Nature* 403:112, 2000.
27. Burg M, Patlak C, Green N, Villey D. Organic solutes in fluid absorption by renal proximal convoluted tubules. *Am J Physiol* 231:627, 1976.
28. Barfuss DW, Schafer JA. Rate of formation and composition of absorbate from proximal nephron segments. *Am J Physiol* 247:F117, 1984.
29. Avison MJ, Gullans SR, Ogino T, et al. Measurement of $\text{Na}^+\text{-K}^+$ coupling ratio of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ in rabbit proximal tubules. *Am J Physiol* 253:C126, 1987.
30. Soleimani M, Grassi SM, Aronson PS. Stoichiometry of $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ cotransport in basolateral membrane vesicles isolated from the rabbit renal cortex. *J Clin Invest* 79:1276, 1987.
31. Beck JS, Breton S, Mairbaurl H, et al. Relationship between sodium transport and intracellular ATP in isolated perfused rabbit proximal convoluted tubule. *Am J Physiol* 261:F634, 1991.
32. Hanley MJ. Isolated nephron segments in a rabbit model of ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 239:F17, 1980.
33. Myers BD, Miller C, Mehigan JT, et al. Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest* 73:329, 1984.
34. Molitoris BA, Falk SA, Dahl RH. Ischemia-induced loss of epithelial polarity. Role of the tight junction. *J Clin Invest* 84:1334, 1989.
35. Molitoris BA. Ischemia-induced loss of epithelial polarity: Potential role of the actin cytoskeleton. *Am J Physiol* 260:F769, 1991.
36. Sutton TA, Molitoris BA. Mechanisms of cellular injury in ischemic acute renal failure. *Semin Nephrol* 18:490, 1998.
37. Kwon O, Corrigan G, Myers BD, et al. Sodium reabsorption and distribution of $\text{Na}^+\text{/K}^+\text{-ATPase}$ during postischemic injury to the renal allograft. *Kidney Int* 55:963, 1999.
38. Berry CA, Rector FC Jr. Electroneutral NaCl absorption in the proximal tubule: Mechanisms of apical Na-coupled transport. *Kidney Int* 36:403, 1989.
39. Schild L, Giebisch G, Karniski LP, Aronson PS. Effect of formate on volume reabsorption in the rabbit proximal tubule. *J Clin Invest* 79:32, 1987.
40. Wang T, Giebisch G, Aronson PS. Effects of formate and oxalate on volume absorption in rat proximal tubule. *Am J Physiol* 263:F37, 1992.
41. Preisig PA, Alpern RJ. Contributions of cellular leak pathways to net NaHCO_3 and NaCl absorption. *J Clin Invest* 83:1859, 1989.
42. Wang T, Egbert AL Jr, Abbiati T, et al. Mechanisms of stimulation of proximal tubule chloride transport by formate and oxalate. *Am J Physiol* 271:F446, 1996.
43. Preisig PA, Rector FC Jr. Role of $\text{Na}^+\text{-H}^+$ antiport in rat on proximal tubule NaCl absorption. *Am J Physiol* 255:F461, 1988.
44. Kurtz I, Nagami G, Yanagawa N, et al. Mechanism of apical and basolateral Na^+ -independent Cl^- /base exchange in rabbit superficial proximal straight tubule. *J Clin Invest* 94:173, 1994.
45. Aronson PS. Ion exchangers mediating NaCl transport in the proximal tubule. *Wien Klin Wochenschr* 109:435, 1997.
46. Sasaki S, Ishibashi K, Yoshiyama N, Shiigai T. KCl cotransport across the basolateral membrane of rabbit renal proximal straight tubules. *J Clin Invest* 81:194, 1988.
47. Ullrich KJ, Capasso G, Rumrich G, et al. Coupling between proximal tubular transport processes: Studies with ouabain, SITS, and HCO_3^- free solutions. *Pflugers Arch* 348:245, 1977.
48. Green R, Giebisch G. Reflection coefficients and water permeability in rat proximal tubule. *Am J Physiol* 257:F658, 1989.
49. Mathisen O, Monclair T, Holdaas H, K il F. Bicarbonate as mediator of proximal tubular NaCl reabsorption and glomerulotubular balance. *Scand J Lab Clin Invest* 38:7, 1978.

50. Cogan MG, Rector FC. Proximal reabsorption during metabolic acidosis in the rat. *Am J Physiol* 242:F499, 1982.
51. Moe OW, Tejedor A, Levi M, et al. Dietary NaCl modulates $\text{Na}^+\text{-H}^+$ antiporter activity in renal cortical apical membrane vesicles. *Am J Physiol* 260:F130, 1991.
52. Cogan MG. Angiotensin II: A potent controller of sodium transport in the early proximal tubule. *Hypertension* 15:451, 1990.
53. Liu F-Y, Cogan MG. Angiotensin II stimulates early proximal bicarbonate absorption in the rat by decreasing cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 84:83, 1989.
54. Gesek FA, Schoolwerth AC. Hormonal interactions with the proximal $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchanger. *Am J Physiol* 258:F514, 1990.
55. Liu F-Y, Cogan MG. Role of angiotensin II in glomerulotubular balance. *Am J Physiol* 259:F72, 1990.
56. Cogan MG, Xie M-H, Liu F-Y, et al. Effects of DuP 753 on proximal nephron and renal transport. *Am J Hypertens* 4:315s, 1991.
57. Felder CC, Campbell T, Albrecht F, Jose PA. Dopamine inhibits $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchanger activity in renal BBMVs by stimulation of adenylate cyclase. *Am J Physiol* 259:F297, 1990.
58. Aperia A, Fryckstedt J, Svensson L, et al. Phosphorylated Mr 32,000 dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein inhibits $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ activity in renal tubule cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:2798, 1991.
59. Bertorello A, Aperia A. Regulation of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ activity in kidney proximal tubules: Involvement of GTP binding proteins. *Am J Physiol* 256:F57, 1989.
60. Hansell P, Fasching A. The effect of dopamine receptor blockade on natriuresis is dependent on the degree of hypervolemia. *Kidney Int* 93:253, 1991.
61. Ichikawa I, Brenner BM. Mechanism of inhibition of proximal tubule fluid reabsorption after exposure of the rat kidney to the physical effects of expansion of extracellular fluid volume. *J Clin Invest* 64:1466, 1979.
62. Tucker BJ, Mundy CA, Blantz RC. Adrenergic and angiotensin II influences on renal vascular tone in chronic sodium depletion. *Am J Physiol* 252:F811, 1987.
63. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 31:1402, 1987.
64. Boulpaep EL. Permeability changes of the proximal tubule of *Necturus* during saline loading. *Am J Physiol* 222:517, 1971.
65. Berry CA, Cogan MG. Influence of peritubular protein on solute absorption in the rabbit proximal tubule. A specific effect on NaCl transport. *J Clin Invest* 68:506, 1982.
66. Baum M, Berry CA. Peritubular protein modulates neutral active NaCl absorption in rabbit proximal convoluted tubule. *Am J Physiol* 248:F790, 1985.
67. Häberle DA, Von Baeyer H. Characteristics of glomerulotubular balance. *Am J Physiol* 244:F355, 1983.
68. Wright FS. Flow-dependent transport processes: Filtration, absorption, secretion. *Am J Physiol* 243:F1, 1982.
69. Kunau RT Jr, Webb HL, Borman SC. Characteristics of sodium reabsorption in the loop of Henle and distal tubule. *Am J Physiol* 227:1181, 1974.
70. Brenner BM, Troy JL. Postglomerular vascular protein concentration: Evidence for a causal role in governing fluid reabsorption and glomerulotubular balance by the renal proximal tubule. *J Clin Invest* 50:336, 1971.
71. Ichikawa I, Hoyer JR, Seiler MW, Brenner BM. Mechanism of glomerulotubular balance in the setting of heterogeneous glomerular injury. Preservation of a close functional linkage between individual nephrons and surrounding microvasculature. *J Clin Invest* 69:185, 1982.
72. Moore LC. Interaction of tubuloglomerular feedback and proximal nephron reabsorption in autoregulation. *Kidney Int* 22(suppl 12):S-173, 1982.
73. Dirks JH, Cirksena WJ, Berliner RW. The effect of saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule of the dog. *J Clin Invest* 44:1160, 1965.
74. Stein JH, Osgood RW, Boonjarern S, et al. Segmental sodium reabsorption in rats with mild and severe volume depletion. *Am J Physiol* 227:351, 1974.

75. Manz F, Waldherr R, Fritz HP, et al. Idiopathic de-Toni-Debre-Fanconi syndrome with absence of proximal tubular brush border. *Clin Nephrol* 22:149, 1984.
76. Purkerson M, Lubowitz H, White R, Bricker NS. On the influence of extracellular fluid volume expansion on bicarbonate reabsorption in the rat. *J Clin Invest* 48:1754, 1969.
77. Kurtzman NA. Regulation of renal bicarbonate reabsorption by extracellular volume. *J Clin Invest* 49:586, 1970.
78. Thorens B, Lodish HJ, Brown D. Differential localization of two glucose transporter isoforms in rat kidney. *Am J Physiol* 259:C286, 1990.
79. Dominguez JH, Camp K, Malanu L, Garvey WT. Glucose transporters of rat proximal tubule: Differential expression and subcellular distribution. *Am J Physiol* 262:F807, 1992.
80. Ruegg CE, Mandel LJ. Bulk isolation of renal PCT and PST. I. Glucose-dependent metabolic differences. *Am J Physiol* 259:F164, 1990.
81. Wells RG, Pajor AM, Kanai Y, et al. Cloning of a human kidney cDNA with similarity to the sodium-glucose cotransporter. *Am J Physiol* 263:F459, 1992.
82. Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na^+ /glucose cotransporter SGLT2. Delineating of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 93:397, 1994.
83. Oliver J, MacDowell M. The structural and functional aspects of the handling of glucose by the nephrons and the kidney and their correlation by means of structural-functional equivalents. *J Clin Invest* 40:1093, 1961.
84. Elsas LJ, Rosenberg LE. Familial renal glycosuria: A genetic reappraisal of hexose transport by kidney and intestine. *J Clin Invest* 48:1845, 1969.
85. Roth KS, Foreman JW, Segal S. The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney Int* 20:705, 1981.
86. Wolff LI, Goodwin BL, Phelps CE. T_m -limited renal tubular reabsorption and the genetics of renal glucosuria. *J Theor Biol* 11:10, 1966.
87. Dossetor JB. Creatinemia versus uremia: The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia. *Ann Intern Med* 65:1287, 1966.
88. Sutton RAL. Disorders of renal calcium excretion. *Kidney Int* 23:665, 1983.
89. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol* 264:F181, 1993.
90. Ng RCK, Rouse D, Suki WN. Calcium transport in the rabbit superficial convoluted tubule. *J Clin Invest* 74:834, 1984.
91. Friedman PA. Basal and hormone-activated calcium absorption in mouse renal thick ascending limbs. *Am J Physiol* 254:F62, 1988.
92. Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} reabsorption. *Science* 285:103, 1999.
93. Friedman PA, Gesek FA. Hormone-responsive Ca^{2+} entry in distal convoluted tubules. *J Am Soc Nephrol* 4:1396, 1994.
94. Shimizu T, Yoshitomi K, Nakamura M, Imai M. Effects of PTH, calcitonin, and cAMP on calcium transport in rabbit distal nephron segments. *Am J Physiol* 259:F408, 1990.
95. Bourdeau JE, Lau K. Regulation of cytosolic free calcium concentration in the rabbit connecting tubule: A calcium-reabsorbing epithelium. *J Lab Clin Med* 119:650, 1992.
96. Costanzo LS, Windhager EE. Effects of PTH, ADH, and cyclic AMP on distal tubular Ca and Na reabsorption. *Am J Physiol* 239:F478, 1980.
97. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 90:749, 1992.
98. Bacskai BJ, Friedman PA. Activation of latent Ca^{2+} channels in renal epithelial cells by parathyroid hormone. *Nature* 347:388, 1990.
99. Bouhthiauy I, Lajeunesse D, Christakos S, Lajeunesse MG. Two vitamin D_3 -dependent calcium binding proteins increase calcium reabsorption by different mechanisms I. Effect of CaBP 28K. *Kidney Int* 45:461, 1994.
100. Friedman PA, Gesek FA. Vitamin D_3 accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 265:F300, 1993.

101. Bindels RJM, Ramakers PLM, Dempster JA, et al. Role of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in transcellular Ca^{2+} transport across primary cultures of rabbit kidney collecting system. *Pflugers Arch* 420:566, 1992.
102. Bouhúiauy I, Lajeunesse D, Brunette MG. The mechanism of parathyroid hormone action on calcium reabsorption by the distal tubule. *Endocrinology* 128:251, 1991.
103. Shimizu T, Nakamura M, Yoshitomi K, Imai M. Interaction of trichlormethiazide or amiloride with PTH in stimulating Ca^{2+} absorption in rabbit CNT. *Am J Physiol* 261:F36, 1991.
104. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: Implications of calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 50:2129, 1996.
105. Kurokawa K. Calcium-regulating hormones and the kidney. *Kidney Int* 32:760, 1987.
106. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. Results of a short-term randomized crossover trial. *JAMA* 276:631, 1996.
107. Martinez-Maldonado M, Eknoyan G, Suki WN. Diuretics in nonedematous states. *Arch Intern Med* 131:797, 1973.
108. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 327:1141, 1992.
109. Breslau N, Moses AM, Weiner IM. The role of volume contraction in the hypocalciuric action of chlorothiazide. *Kidney Int* 10:164, 1976.
110. Costanzo LS. Localization of diuretic action in microperfused rat distal tubules: Ca and Na transport. *Am J Physiol* 248:F527, 1985.
111. Gesek FA, Friedman PA. Mechanism of calcium transport stimulation by chlorothiazide in mouse distal collecting tubule cells. *J Clin Invest* 90:429, 1992.
112. Brunette MG, Mailloux J, Lajeunesse D. Calcium transport through the luminal membrane of the distal tubule: Inter-relationship with sodium. *Kidney Int* 41:281, 1992.
113. Biber J, Custer M, Magagnin S, et al. Renal Na/Pi-cotransporters. *Kidney Int* 49:981, 1996.
114. Murer H. Cellular mechanisms in proximal tubular Pi reabsorption: Some answers and more questions. *J Am Soc Nephrol* 2:1649, 1992.
115. Busch A, Waldegger S, Herzer T, et al. Electrophysiological analysis of Na^+/Pi cotransport mediated by a transporter cloned from rat kidney and expressed in *Xenopus* oocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:8205, 1994.
116. Walker JJ, Yan TS, Quamme GA. Presence of multiple sodium-dependent phosphate transport processes in proximal brush-border membranes. *Am J Physiol* 252:F226, 1987.
117. Tenenhouse HS. Recent advances in epithelial sodium-coupled phosphate transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8:407, 1999.
118. Beck L, Karaplis AC, Amizuka N, et al. Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria, and skeletal abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:5372, 1998.
119. Kempson SA, Shah SV, Werness PG, et al. Renal brush border membrane adaptation to phosphorus deprivation: Effects of fasting versus low phosphorus diet. *Kidney Int* 18:36, 1980.
120. Cheng L, Dersch C, Kraus E, et al. Renal adaptation to phosphate load in the acute thyroparathyroidectomized rat: Rapid alteration in brush border membrane phosphate transport. *Am J Physiol* 246:F488, 1984.
121. Hammerman MR, Karl IE, Hruska KA. Regulation of canine renal vesicle Pi transport by growth hormone and parathyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 603:322, 1980.
122. Hoag HM, Martel J, Gauthier C, Tenenhouse HS. Effects of Npt2 gene ablation and low-phosphate diet on renal Na^+ /phosphate cotransport and cotransport gene expression. *J Clin Invest* 104:679, 1999.
123. Hruska KA, Klahr S, Hammerman MR. Decreased luminal membrane transport of phosphate in chronic renal failure. *Am J Physiol* 242:F17, 1982.
124. Reiss E, Canterbury JM, Bercovitz MA, Kaplan EL. The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. *J Clin Invest* 49:2146, 1970.

125. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm of serum concentrations of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 80:1147, 1987.
126. Quamme GA. Effect of pH on Na⁺-dependent phosphate transport in renal outer cortical and outer medullary BBMV. *Am J Physiol* 258:F356, 1990.
127. Quamme GA. Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. *Kidney Int* 52:1180, 1997.
128. DeRouffignac C, Quammer GA. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 74:305, 1994.
129. Shafiq IM, Quamme GA. Early adaptation of renal magnesium reabsorption in response to magnesium restriction. *Am J Physiol* 257:F974, 1989.
130. Shareghi GR, Agus ZA. Magnesium transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop in the rabbit. *J Clin Invest* 69:759, 1982.
131. Wang WH, La M, Hebert SC. Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular Ca²⁺-induced inhibition of apical K channels in the TAL. *Am J Physiol* 271:C103, 1996.
132. Bapty BW, Dai LJ, Ritchie G, et al. Extracellular Mg²⁺- and Ca²⁺-sensing in mouse distal convoluted tubule cells. *Kidney Int* 53:583, 1998.
133. de Rouffignac C, Di Stefano A, Wittner M, et al. Consequences of differential effects of ADH and other peptide hormones on thick ascending limb of mammalian kidney. *Am J Physiol* 260:R1023, 1991.
134. Dai LJ, Bapty B, Ritchie G, et al. Glucagon and arginine vasopressin stimulate Mg²⁺ uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 274:F328, 1998.
135. Kahn AM. Effect of diuretics on the renal handling of urate. *Semin Nephrol* 8:305, 1988.
136. Kahn AM. Indirect coupling between sodium and urate transport in the proximal tubule. *Kidney Int* 36:378, 1989.
137. Guggino SE, Martin GJ, Aronson PS. Specificity and modes of the anion exchanger in dog renal microvillus membranes. *Am J Physiol* 244:F612, 1982.
138. Leal-Pinto E, Tao W, Rappaport J, et al. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. *J Biol Chem* 27:617, 1997.
139. Weinman EJ, Eknoyan G, Suki WN. The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid. *J Clin Invest* 55:283, 1975.
140. Steele TH, Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am J Med* 47:564, 1969.
141. Carone FA, Peterson DR. Hydrolysis and transport of small peptides by the proximal tubule. *Am J Physiol* 238:F151, 1980.
142. Daniel H, Herget M. Cellular and molecular mechanisms of renal peptide transport. *Am J Physiol* 273:F1, 1997.
143. Palacin M, Estevez R, Bertran J, Zorzano A. Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters. *Physiol Rev* 78:969, 1998.
144. Tate SS, Yan N, Udenfriend S. Expression-cloning of a Na-independent neutral amino acid transporter in rat kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:1, 1992.
145. Kanai Y, Stelzner MG, Lee W, et al. Expression of mRNA (D2) encoding a protein involved in amino acid transport in S3 proximal tubule. *Am J Physiol* 263:F1087, 1992.
146. Calonge MJ, Gasparini P, Chillaron J, et al. Cystinuria caused by mutation in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nat Genet* 6:420, 1994.
147. Palacin M, Estevez R, Zorzano A. Cystinuria calls for heteromultimeric amino acid transporters. *Curr Opin Cell Biol* 10:455, 1998.
148. Ulbricht CJ, Gutjahr E, Cannon JK, et al. Effect of low molecular weight proteins and dextran on renal cathepsin B and L activity. *Kidney Int* 37:918, 1990.
149. Christensen EI, Rennke HG, Carone FA. Renal tubular uptake of protein: Effect of molecular change. *Am J Physiol* 244:F436, 1983.
150. Park CH, Maack T. Albumin absorption and catabolism by isolated perfused proximal convoluted tubules of the rabbit. *J Clin Invest* 73:767, 1984.

151. Hamm LL. Renal handling of citrate. *Kidney Int* 38:728, 1990.
152. Jorgensen KE, Kragh-Hansen U, Roigaard-Petersen H, Sheikh MI. Citrate uptake by basolateral and luminal membrane vesicles from rabbit kidney cortex. *Am J Physiol* 244:F686, 1983.
153. Pajor AM. Citrate transport by the kidney and intestine. *Semin Nephrol* 19:195, 1999.
154. Brennan S, Hering-Smith K, Hamm LL. Effect of pH on citrate reabsorption in the proximal tubule. *Am J Physiol* 255:F301, 1988.
155. Levi M, McDonald LA, Preisig PA, Alpern RJ. Chronic K depletion stimulates rat renal brush-border membrane Na-citrate cotransporter. *Am J Physiol* 261:F767, 1991.
156. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 30:85, 1986.
157. Pak CYC, Peterson R, Sakhaee K, et al. Correction of hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiazide-unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. *Am J Med* 79:284, 1985.
158. Sakhaee K, Nicar M, Hill K, Pak CYC. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* 24:348, 1983.
159. Grantham JJ. Studies of organic anion and cation transport in isolated segments of proximal tubules. *Kidney Int* 22:519, 1982.
160. Burckhardt G, Ullrich KJ. Organic anion transport across the contraluminal membrane—dependence on sodium. *Kidney Int* 36:370, 1989.
161. Pritchard JB, Miller DS. Renal secretion of organic anions and cations. *Kidney Int* 49:1649, 1996.
162. Shimomura A, Chonko AM, Grantham JJ. Basis for heterogeneity of *para*-aminohippurate secretion in rabbit proximal tubules. *Am J Physiol* 240:F430, 1981.
163. Pritchard JB, Miller DS. Comparative insights into the mechanisms of renal organic anion and cation secretion. *Am J Physiol* 261:F1329, 1991.
164. McKinney TD, Kunnemann ME. Cimetidine transport in rabbit renal cortical brush border membrane vesicles. *Am J Physiol* 252:F525, 1987.
165. Dantzler WH, Wright SH, Catsudthipong V, Brokl OH. Basolateral tetraethylammonium transport in intact tubules: Specificity and *trans*-stimulation by electroneutral organic cation exchange. *Am J Physiol* 261:F386, 1991.
166. Zhang L, Dressner MJ, Chun JK, et al. Cloning and functional characterization of a rat renal organic cation transporter isoform (rOCT1A). *J Biol Chem* 272:16548, 1997.
167. Miyamoto Y, Tiruppathi C, Ganapathy V, Leibach FH. Multiple transport systems for organic cations in renal brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 256:F541, 1989.
168. Ott RJ, Hui AC, Yuan G, Giacomini KM. Organic cation transport in human renal brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 261:F443, 1991.
169. Pan BF, Dutt A, Nelson JA. Enhanced transepithelial flux of cimetidine by Madin-Darby canine kidney cells overexpressing human P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 270:1, 1994.
170. Rocci ML Jr, Vlases PH, Ferguson RK. Creatinine serum concentrations and H₂-receptor antagonists. *Clin Nephrol* 22:814, 1984.
171. Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JFM, Koene RAP. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int* 40:1171, 1991.
172. van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, et al. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 340:1326, 1992.
173. Ullrich KJ, Rumrich G. Contraluminal transport systems in the proximal renal tubule involved in secretion of organic anions. *Am J Physiol* 254:F453, 1988.
174. Sekine T, Watanabe N, Hosoyamada M, et al. Expression cloning and characterization of a novel multispecific organic anion transporter. *J Biol Chem* 272:18526, 1997.
175. Besseghir K, Mosig D, Roch-Ramel F. Facilitation by serum albumin of renal tubular secretion of organic anions. *Am J Physiol* 256:F475, 1989.
176. Inoue M, Koyama H, Nagase S, Morino Y. Renal secretion of phenolsulfonphthalein: Analysis of its vectorial transport in normal and mutant analbuminemic rats. *J Lab Clin Med* 105:484, 1985.
177. Chatton JY, Besseghir K, Roch-Ramel F. Salicylic acid permeability properties of the rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol* 259:F613, 1990.

Asa de Henle y mecanismo de contracorriente

Entre el 40% y el 45% del filtrado que no se reabsorbe en el túbulo proximal pasa al asa de Henle, que tiene la forma característica de horquilla en la médula. El asa de Henle consta de cuatro segmentos diferentes: el segmento *descendente*; el segmento *ascendente fino*; el segmento *medular ascendente grueso*; y el segmento *cortical ascendente grueso*, que termina en la mácula densa cercana al glomérulo principal (Fig. 4-1). Estos segmentos realizan dos funciones principales: (1) reabsorben entre el 25% y el 35% del ClNa filtrado, principalmente en el segmento ascendente grueso, y (2) reabsorben ClNa *en exceso de agua*, un efecto esencial para la excreción de orina con osmolalidad diferente a la del plasma. Como pronto se verá, esta última característica de la función del asa es dependiente de la variedad del transporte y de las propiedades de permeabilidad de los diferentes segmentos del asa.

MODELO CELULAR DEL TRANSPORTE DE SODIO Y CLORO

El transporte de ClNa en el segmento ascendente grueso se realiza mediante la bomba basolateral $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$. La actividad de este transportador es mayor en el segmento ascendente grueso que en otros segmentos de la nefrona, lo que indica la importancia de la reabsorción activa de Na^+ en este lugar¹⁻³. La bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ tiene dos efectos principales en la captación de Na^+ : transporta activamente el Na^+ reabsorbido fuera de la célula y lo devuelve a la circulación sistémica a través de los capilares peritubulares, y mantiene una concentración baja de Na^+ celular que permite al Na^+ luminal continuar entrando en la célula con un gradiente de concentración a su favor¹.

Mecanismo de entrada del ClNa

La entrada de cloruro sódico en las porciones medular y cortical del segmento ascendente grueso (incluyendo la mácula densa) se produce principalmente a través de un

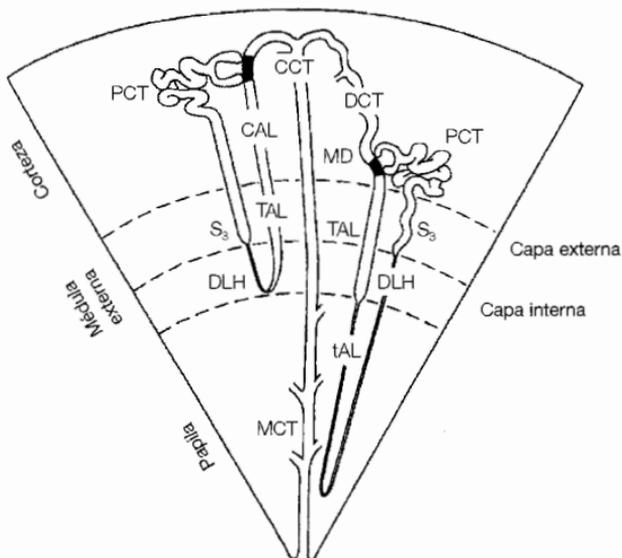


Figura 4-1. Representación de las relaciones anatómicas de la corteza externa y las nefronas yuxtamedulares. TCP = túbulo contorneado proximal (segmentos S_1 y S_2), segmento S_3 = último segmento del túbulo proximal, que termina en la unión de las capas externa e interna en la médula externa; SDHL = segmento descendente del asa de Henle; SDF = segmento descendente fino; SMA = segmento medular ascendente grueso; SCA = segmento cortical ascendente grueso, que termina en la mácula densa (MD, representada como un área sombreada adyacente al glomérulo); TCD = túbulo contorneado distal; TCC = túbulo contorneado colector; y TCM = túbulo colector medular. Se advierte que las nefronas de la cortical externa no tienen segmento ascendente fino, un asa corta que se gira en la médula externa, y una parte cortical relativamente larga del segmento ascendente grueso. Este último segmento es muy pequeño en las nefronas yuxtamedulares, que tienen glomérulos cerca de la unión corticomédular. (De Hogg RJ, Kokko JP, Rev Physiol Biochem Pharmacol 86:95,1979. Utilizado con autorización.)

transportador de $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ electroneutro en la membrana luminal (Fig. 4-2)⁴⁻⁹. El transporte neto al interior de la célula sólo se logra cuando los cuatro lugares del transportador están ocupados. La confirmación de la estequiometría 1:1:2 de este transportador en el segmento ascendente grueso se obtiene a partir de las siguientes observaciones:

- Se requiere Na^+ , ya que la salida de Na^+ de la luz inhibe la reabsorción de Cl^- .
- Se requiere Cl^- , ya que la salida de Cl^- inhibe la reabsorción de Na^+ .
- Se requiere K^+ , ya que la salida de K^+ previene la reabsorción tanto de Na^+ como de Cl^- .
- El proceso es electroneutro, ya que al cambiar el potencial eléctrico trans-epitelial no se produce ningún efecto en la reabsorción de Cl^- .

Se ha clonado y caracterizado el número de cotransportadores de $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$. El cotransportador denominado NKCC2 es el responsable principal del transporte de Na^+ -

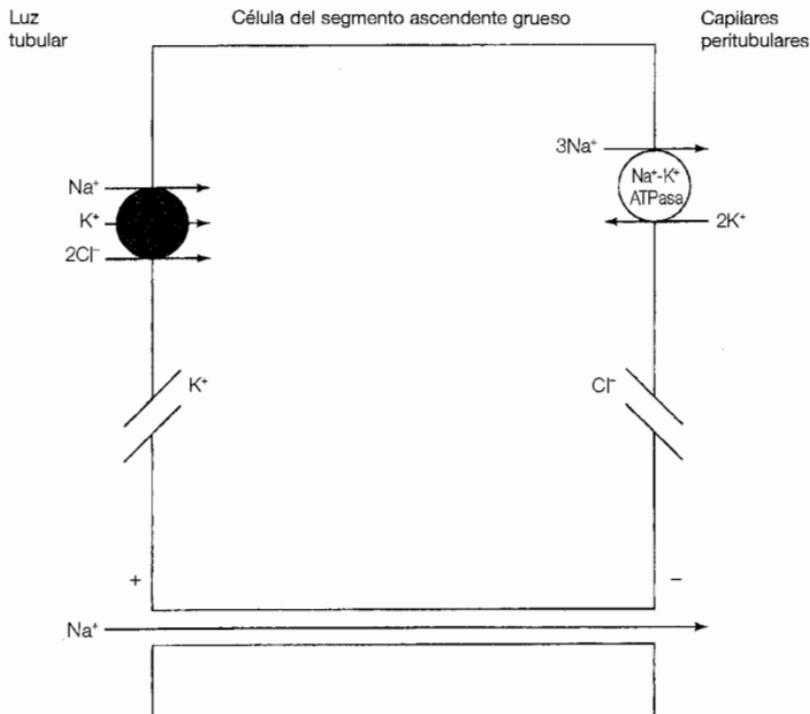


Figura 4-2. Modelo esquemático de los pasos principales implicados en el transporte de ClNa en el segmento medular ascendente grueso del asa de Henle. La entrada a la célula se produce por un transportador pasivo de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en la membrana luminal. La energía para este proceso se obtiene indirectamente por la bomba ATPasa de Na^+ en la membrana basolateral, que mantiene una concentración de Na^+ relativamente baja. El retorno del Na^+ y el Cl^- reabsorbidos a la circulación sistémica se produce mediante la bomba ATPasa de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y el canal de Cl^- respectivamente. El reciclaje del K^+ a través de la membrana luminal crea un potencial lumen-positivo que permite la reabsorción de la mitad del Na^+ en el asa, así como la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} , que se produce pasivamente por una vía paracelular.

$\text{K}^+\text{-2Cl}^-$ en la membrana apical del segmento ascendente grueso¹⁰. Las mutaciones de este transportador provocan el síndrome de Bartter¹¹, este trastorno tiene características clínicas (hipocaliemia, alcalosis metabólica e hipercalciuria) similares a las encontradas en pacientes tratados con un diurético de asa, que inhibe el cotransportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ del segmento ascendente grueso.

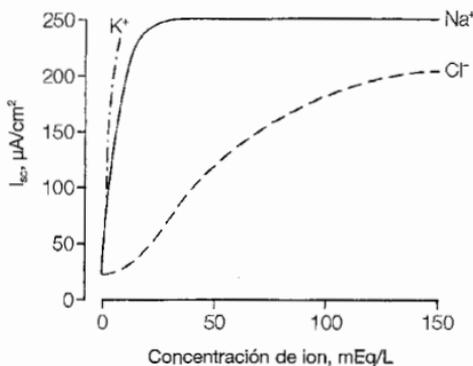
El sodio que entra en la célula a través del cotransportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ retorna a la circulación sistémica por la bomba ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ en la membrana basolateral; por otro lado, el cloruro sale a través de los canales selectivos de Cl^- (Fig. 4-2)¹². Las mutaciones del gen de estos canales producen la misma manifestación del síndrome de Bartter clásico¹³. Por el contrario, el transporte de soluto en los segmentos ascendentes grueso y fino es pasivo, se produce a favor de los gradientes de concentración y osmótico (véase más adelante).

El transporte en el asa es muy diferente al del túbulo proximal. La glucosa, los aminoácidos y el fosfato filtrados se eliminan casi por completo en el túbulo proximal por un transporte ligado a Na^+ (véase Fig. 3-4) en cambio, la reabsorción de Na^+ en el asa no está ligada a solutos orgánicos, y puede producirse por transporte ligado a Cl^- o por intercambio de $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, lo que conduce a la reabsorción de HCO_3^- .

Se deben tener en cuenta algunas características importantes de la reabsorción de ClNa del asa:

- La afinidad del transportador para Na^+ y K^+ es muy elevada, alcanza casi la máxima actividad a concentraciones por debajo de 5 a 10 meq/L (Fig. 4-3)⁸. En comparación, es la distribución de Cl^- el factor limitante, ya que el transporte neto de ClNa se incrementa con la concentración de Cl^- en el fluido tubular. Los diuréticos de asa, como la furosemida, parecen inhibir la reabsorción de ClNa por competición por el lugar del Cl^- del transportador (véase Cap. 15).
- Puede parecer que el K^+ sea también limitante, ya que su concentración es mucho más baja que la de Na^+ o Cl^- . Este problema se resuelve, sin embargo, mediante el reciclaje del K^+ a través de la membrana luminal por canales específicos de $\text{K}^{+6,15,16}$. Por lo tanto, el K^+ reabsorbido vuelve a la luz para continuar la activación del transportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. La actividad de los canales de K^+ se inhibe por la adenosina trifosfato (ATP), de forma apropiada al nivel de reabsorción de Na^+ . Por ejemplo, cuanto más Na^+ entra en la célula, el transporte de este Na^+ fuera de la célula por la bomba ATPasa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ disminuye los niveles de ATP celulares. Este último cambio incrementa la actividad de los canales de K^+ de la membrana luminal, y permite el retorno del K^+ reabsorbido y la posterior reabsorción de Na^+ . Las mutaciones en este canal provocan otra variante del síndrome de Barter¹⁶, lo que demuestra la necesidad de la función integrada de los múltiples canales en el transporte normal en el asa.
- El escape del K^+ catiónico junto con el movimiento del Cl^- aniónico reabsorbido (a través de un canal de Cl^-) dentro del capilar peritubular, genera una corriente positiva neta desde el capilar a la luz, y crea de este modo una diferencia de potencial

Figura 4-3. Dependencia de la corriente de circuito corto equivalente (I_{sc} , una medida del transporte activo de ClNa) en las concentraciones lumbales de K^+ , Na^+ y Cl^- en el segmento cortical ascendente grueso del asa de Henle en el conejo. El transportador tiene una afinidad muy elevada para Na^+ y K^+ , y alcanza la máxima actividad a concentraciones por debajo de 10 mEq/L; como resultado, la concentración luminal de Cl^- normalmente es el factor limitante en la entrada de ClNa dentro de la célula. Un proceso similar se produce en el segmento medular ascendente grueso. (De Greger R, Velazquez H, *Kidney Int* 31:590,1987. Reproducido con autorización de *Kidney Internacional*.)



en la luz positiva (Fig. 4-2). Este potencial es importante ya que puede llevar a la *reabsorción pasiva paracelular* de cationes como Na^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} ^{6,17,18}.

Papel en el equilibrio ácido-base

Además de la reabsorción de ClNa , el segmento medular grueso también contribuye a la regulación del equilibrio ácido-base. En él se reabsorbe la mayoría del HCO_3^- liberado en el túbulo proximal¹⁹. Este proceso está mediado principalmente por el intercambio de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ en la membrana luminal^{19,20}. La reabsorción de HCO_3^- está estimulada de forma apropiada por la acidemia^{20,21} e inhibida por la alcalemia²¹, y así se favorecen los cambios deseados en la excreción de HCO_3^- .

El segmento medular grueso también reabsorbe NH_4^+ si este sustituye al K^+ en el cotransportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ ²²⁻²⁴. El efecto neto es el reciclaje del amonio en la médula, así como la excreción urinaria de NH_4^+ en presencia de una carga ácida²⁰. El significado fisiológico del reciclaje del amonio se trata en el Capítulo 11.

Papel en la excreción de calcio urinario

Aunque el calcio se reabsorba de forma pasiva en el segmento ascendente grueso, siguiendo el gradiente luz positivo creado por la reabsorción de sodio, el asa de Henle todavía puede participar en la regulación de la excreción de calcio a través de los cambios provocados por él mismo. Los receptores sensibles al calcio expresados en la membrana basolateral de las células del segmento ascendente grueso parecen ser los mediadores de este proceso^{25,26}.

Cuando aumenta la captación de calcio, parte de su excedente se absorbe, entra en la circulación sistémica y aumenta ligeramente la concentración plasmática de calcio. La unión del calcio al receptor sensible al calcio permite la generación de un metabolito del ácido araquidónico (que podría ser 20-HETE²⁴), que inhibe al canal del potasio en la membrana luminal²⁷. La inhibición del reciclaje del potasio por el canal de potasio reduce la reabsorción del cloruro sódico por el cotransportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, y disminuye así la generación de un gradiente eléctrico luz positivo y la consiguiente reabsorción pasiva de calcio.

Reabsorción pasiva de Na^+ e hipoxia medular

Casi la mitad del oxígeno utilizado por el segmento ascendente grueso está implicado en el transporte activo del ClNa ²⁸. Es importante resaltar en este aspecto que la estequiometría de 2Cl^- a 1Na^+ del transportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ luminal *reduce la energía que se requiere para el transporte neto de Na^+ en un 50%*: por cada dos iones Cl^- que son reabsorbidos, un ion Na^+ es transportado activamente fuera de la célula por la bomba ATPasa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, y un ion Na^+ es reabsorbido pasivamente entre las células bajo el gradiente eléctrico luz positivo (Fig. 4-2)⁶.

Esta mayor eficacia es fisiológicamente importante, porque la médula renal está relativamente poco oxigenada. Normalmente la médula recibe menos del 10% del flujo sanguíneo renal. Además, la configuración en horquilla de los capilares *vasa recta* provoca un intercambio de oxígeno entre la sangre rica en oxígeno que abandona la corteza y entra en el segmento capilar descendente, y la sangre pobre en oxígeno que drena a la médula interna en el segmento capilar ascendente (Fig. 4-4). El efecto final es que la P_{O_2} de las células del segmento grueso en la médula externa es tan baja como de 10 a 20 mm de Hg²⁹. Entonces, la capacidad del transportador del $Na^+K^+-2Cl^-$ para disminuir la energía requerida en la reabsorción de Na^+ puede ayudar a conservar la integridad funcional de las células tubulares. Existe una adaptación similar en el segmento ascendente fino, donde la reabsorción de Na^+ parece ser totalmente pasiva, bajo un gradiente de concentración entre el fluido tubular y el intersticio tubular (véase «Reabsorción del ClNa en el segmento ascendente fino», más adelante).

Implicaciones clínicas. La necrosis tubular aguda inducida por una hipoperfusión es una de las causas más comunes de la insuficiencia renal aguda que se produce dentro de los hospitales. Este hallazgo es algo sorprendente, ya que el riñón se encuentra más perfundido que la mayoría de los otros órganos y el daño celular normalmente se limita al riñón.

La evidencia experimental sugiere que esta aparente paradoja puede explicarse en parte por el daño preferencial al segmento ascendente grueso y al segmento S_3 del túbulo proximal, que termina en la porción de la médula externa (Fig. 4-1). Estas células funcionan normalmente en una situación de isquemia límite, y por tanto son particularmente susceptibles al daño cuando la perfusión renal está deteriorada²⁹.

A este respecto es de gran interés que, en respuesta a la isquemia renal, las células del segmento ascendente producen sustancias no prostaglandínicas, citocromo P450 y metabolitos del ácido araquidónico que disminuyen el transporte de ClNa^{30,31}; esta respuesta está mediada, al menos en parte, por la actividad reducida del transportador luminal de $Na^+K^+-2Cl^-$ ³¹. El efecto inhibitorio de la isquemia podría constituir una respuesta *protectora* apropiada, ya que la reducción del transporte celular y por tanto el requerimiento de energía pueden conservar la viabilidad celular cuando hay una liberación energética inadecuada^{29,30}.

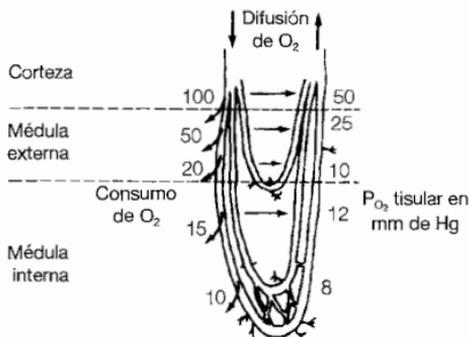


Figura 4-4. Desarrollo de hipoxia medular debida al intercambio de oxígeno entre los segmentos descendente y ascendente de los capilares *vasa recta* (flechas rectas) y el consumo de oxígeno por las células medulares (flechas curvas). (De Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH, *Kidney Int* 26:375, 1984. Reproducido con autorización de *Kidney International*.)

La adenosina, un producto de la degradación del ATP, también puede contribuir a esta adaptación local. La liberación de adenosina del segmento grueso se incrementa cuando la perfusión renal se reduce; como con los metabolitos del ácido araquidónico, la reabsorción activa de ClNa se reduce también con adenosina³².

Concentración y dependencia de flujo de la reabsorción en el asa

El asa de Henle, como el túbulo proximal, tiende a reabsorber una fracción relativamente constante de la carga liberada en ella (este es el fenómeno del equilibrio glomerulotubular; véase pág. 85)³³. En el túbulo proximal, la reabsorción total se encuentra limitada finalmente por la disponibilidad de los solutos lumbales (como bicarbonato, glucosa y aminoácidos) que son cotransportados con Na⁺, y por el equilibrio de las fuerzas hemodinámicas que aceleran o retrasan la captación del fluido.

En comparación, la *concentración de soluto* es el factor limitante en el segmento ascendente grueso^{9,33,34}. El segmento ascendente es completamente impermeable al agua. Como consecuencia, la reabsorción de ClNa conlleva a la reducción de la concentración en la luz de estos iones. En este contexto, se combinan dos factores para restringir el nivel de la reabsorción neta:

- La disminución de la concentración de Cl⁻ del fluido tubular disminuye progresivamente la actividad del transportador de Na⁺-K⁺-2Cl⁻, disminuyendo por tanto la entrada de ClNa a la célula (Fig. 4-3).
- La reducción de la concentración de ClNa por debajo de la del plasma facilita la salida de ClNa a la luz a través de las uniones íntimas (*tight junction*).

Posteriormente, la reducción del flujo de reabsorción se equilibra por un flujo inverso de igual cantidad. Este régimen permanente parece producirse con una concentración mínima de Cl⁻ de 5 mEq/L a 75 mEq/L en la porción cortical del segmento ascendente grueso^{8,34}.

El gradiente de concentración limitante puede explicar la dependencia de flujo de reabsorción en el asa. Un supuesto es que gran parte del fluido se libera al segmento ascendente debido al incremento en la tasa de filtración glomerular. Si la reabsorción de ClNa se mantiene constante en la primera porción del segmento medular ascendente grueso, se reducirá menos la concentración de Cl⁻ del fluido tubular. Entonces, el fluido en las porciones más distales del segmento ascendente tendrá una concentración *mayor* de Cl⁻, que favorecerá un aumento en la entrada a la célula³³.

La dependencia del flujo también influye en la *distribución* de la reabsorción de ClNa entre las porciones medular y cortical del segmento grueso. Como se describirá más adelante, la hormona antidiurética (ADH) estimula la reabsorción del ClNa en el segmento medular grueso mediante el incremento de la entrada por el transportador de Na⁺-K⁺-2Cl⁻; este efecto está mediado, al menos en parte, por la generación de AMP cíclico⁶. El aumento de la reabsorción reducirá la concentración de Cl⁻, por tanto la reabsorción limi-

tante en el segmento cortical grueso, que puede reabsorber Cl^- sólo bajo el gradiente de 50 mEq/L a 75 mEq/L, se incrementa. El efecto neto es que la reabsorción de ClNa aumenta en la porción medular pero no en el segmento grueso; esta respuesta permite una mayor eficacia del sistema de contracorriente y la posterior concentración urinaria sin afectar a la totalidad del transporte de ClNa^6 .

Otras hormonas peptídicas también incrementan la generación de AMP cíclico y el transporte de ClNa en el segmento ascendente grueso³⁵. Entre ellas se incluye el glucagón en el segmento medular y el glucagón, calcitonina, hormona paratiroidea y agonistas betaadrenérgicos en el segmento cortical. La función de estas respuestas no está clara. No parecen ser reguladores importantes del equilibrio del ClNa , pero la hormona paratiroidea y quizá la calcitonina contribuyen a la regulación local del Ca^{2+} y a la reabsorción del Mg^{2+} , en particular en el segmento cortical ascendente grueso (véase el Cap. 3)³⁵.

Transporte en el segmento cortical ascendente grueso

La porción cortical del segmento ascendente grueso tiene una contribución variable en la reabsorción nefronal del ClNa . Las nefronas yuxtamedulares tienen asas largas (que son esenciales para la capacidad de concentración; véase más adelante), pero segmentos corticales cortos. En contraste, la porción cortical es más marcada en las nefronas de la corteza externa, que están relativamente alejadas de la unión corticomedular (Fig. 4-1).

El transportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ parece mediar la mayoría de la reabsorción de ClNa en la corteza, como lo hace en el segmento medular grueso^{8,36}. Además, el segmento cortical ascendente grueso también tiene una mayor importancia en la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} . Este segmento es el lugar donde más del 50% del Mg^{2+} filtrado se reabsorbe, cantidad que varía de acuerdo con las alteraciones del Mg^{2+} libre en los estados de depleción de magnesio, debido principalmente al incremento en la reabsorción en el segmento ascendente grueso y en el túbulo contorneado distal. Parte del transporte de Mg^{2+} es pasivo, sucede entre las células bajo el gradiente de luz positivo creado por el transportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (véase Fig. 4-2), y está regulado en parte por el receptor sensible al calcio, como se describió anteriormente para el calcio²⁵. Además, los cambios específicos en la captación del Mg^{2+} están mediados por un proceso activo transcelular en el túbulo contorneado distal, que puede activarse por los cambios en la concentración plasmática de Mg^{2+} ^{17,37}.

El segmento cortical ascendente grueso es uno de los lugares (junto con el túbulo distal y el segmento conector) donde la reabsorción de Ca^{2+} está regulada activamente de acuerdo con las necesidades fisiológicas (véase Cap. 3). La hormona paratiroidea desempeña un papel importante en este proceso, al incrementar la reabsorción al activar una adenilatociclasa hormona-específica³⁸.

MECANISMO DE CONTRACORRIENTE

El fluido que abandona el túbulo proximal es isosmótico con respecto al plasma. Sin embargo, la excreción de orina isosmótica normalmente no es adecuada para mantener

los requerimientos homeostáticos del organismo. Tras una sobrecarga hídrica, por ejemplo, el agua debe excretarse en exceso de soluto. Esto requiere de la excreción de orina que es hipoosmótica al plasma. Por el contrario, el agua se debe retener y excretarse una orina hiperosmótica tras un periodo de restricción hídrica. La formación de orina diluida (hipoosmótica al plasma) o concentrada (hiperosmótica al plasma) se realiza por el *mecanismo de contracorriente*, que afecta al asa de Henle, los túbulos colectores cortical y medular y el aporte vascular de estos segmentos.

Antes de tratar este proceso en detalle, es útil resumir sus aspectos básicos. La excreción de orina *concentrada* implica dos pasos principales:

- El intersticio medular se hace hiperosmótico mediante la reabsorción de ClNa sin agua en el segmento medular ascendente del asa de Henle. La urea que entra en el intersticio desde el túbulo colector medular también contribuye a este proceso.
- Cuando la orina entra en el túbulo colector medular se produce un equilibrio osmótico con el intersticio, lo cual resulta en la formación de orina concentrada. La ADH liberada de la hipófisis posterior desempeña un papel esencial en este proceso, incrementando la permeabilidad del túbulo colector medular al agua, que es muy baja en estado basal. La ADH parece actuar mediante la inserción de la acuaporina 2 de *canales* de agua en la membrana luminal, y permite entonces la reabsorción transcelular de agua bajo un gradiente osmótico (véase Cap. 6).

Además, para el *mantenimiento* de la hiperosmolalidad medular son importantes dos factores:

- El mantenimiento del equilibrio del agua en el túbulo colector medular diluye el intersticio, un cambio que puede disminuir la capacidad máxima de concentración. Para minimizar este efecto, el volumen de orina que llega a este segmento es marcadamente inferior en el córtex debido a la reabsorción de agua ADH-sensible en el túbulo colector medular.
- El flujo medular en los *vasa recta* se dispone en una configuración en horquilla para minimizar la excreción del soluto intersticial en exceso.

La dilución de la orina también consta de dos procesos básicos, el primero de ellos es el mismo de la concentración de la orina:

- La reabsorción de ClNa sin agua en el segmento ascendente del asa de Henle disminuye la osmolalidad del fluido tubular, al mismo tiempo que incrementa la osmolalidad del intersticio.
- La orina permanece diluida si la reabsorción de agua en los túbulos colectores se minimiza al mantener estos segmentos poco permeables al agua. Esto requiere de la ausencia relativa de ADH.

Multiplicación contracorriente: asas de Henle

En el hombre, la osmolalidad máxima que puede alcanzarse en orina es de 900 mOsmol/kg a 1.400 mOsmol/kg; la osmolalidad normal del plasma es mucho más baja, en torno a

285 mOsmol/kg. Si la orina se concentra al equilibrarse con el intersticio medular, esto significa que en el intersticio medular se debe producir una elevación parecida en la osmolalidad. El proceso por el cual la osmolalidad intersticial en la médula se incrementa desde 285 mOsmol/kg (isosmótica al plasma) a 900-1400 mOsmol/kg se denomina *multiplicación contracorriente*. (El término *contracorriente* se refiere a la dirección contraria de flujo en los segmentos descendente y ascendente que resulta de la forma en horquilla del asa.)

El mecanismo exacto de la multiplicación contracorriente no se conoce exactamente³⁹⁻⁴¹. La consiguiente discusión se ha simplificado insistiendo en la producción de un gradiente osmótico intersticial desde la unión corticomédular al interior medular. Sin embargo, también pueden encontrarse variaciones en la osmolaridad intersticial en cualquier nivel debido a la mayor la distancia desde los haces capilares *vasa recta*⁴¹.

Un factor esencial en la multiplicación contracorriente es la diferente permeabilidad y las distintas características del transporte de los segmentos descendente y ascendente del asa de Henle. El segmento descendente es permeable al agua, y en menor grado al CINA y la urea, mientras que ambos segmentos ascendentes fino y grueso son *impermeables al agua*, pero permiten el transporte de CINA al intersticio (Tabla 4-1). Estas diferencias en la permeabilidad al agua están relacionadas con la presencia (en el segmento descendente), o ausencia (segmento ascendente) de canales de agua en la membrana luminal^{42,43}. Los canales de agua en el segmento descendente fino se denominan acuaporina 1^{43,44}; son parecidos a los de la membrana luminal del túbulo proximal, pero diferentes de los canales de agua sensibles a la ADH en los túbulos colectores (véase Cap. 6)⁴⁵.

Como se verá, el *único paso activo* en la multiplicación contracorriente es la reabsorción de CINA en el segmento ascendente grueso, cuyo mecanismo se describe en la Figura 4-2. Por el contrario, parece que el único transporte pasivo de soluto se procede en los segmentos descendente y ascendente *finos*^{39,41}. El mecanismo por el cual el seg-

Tabla 4-1. Permeabilidad pasiva del asa de Henle y segmentos de la nefrona distal al CINA, urea y agua^a

| Sección | CINA | Urea | Agua | |
|-----------------------------------|--------|----------------|-------|-----|
| | | | Basal | ADH |
| Segmento descendente | ± a ++ | ± a + | ++ | ++ |
| Segmento ascendente | | | | |
| Porción fina | ++ | + | 0 | 0 |
| Porción gruesa | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Túbulo distal y segmento colector | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Túbulo colector cortical | 0 | 0 | 0 | ++ |
| Túbulo colector medular | | | | |
| Externo | 0 | 0 | 0 | ++ |
| Interno | 0 | ± ^b | ± | ++ |

^a Datos de Refs. 38 y 41. Los símbolos incluyen: ++, altamente permeable; +, moderadamente permeable; ±, menos permeable; 0, relativamente impermeable.

^b La permeabilidad a la urea en la mayor parte interna del túbulo colector medular se incrementa en presencia de ADH

mento ascendente fino puede reabsorber ClNa se tratará más adelante; para simplificar la generación del gradiente osmótico intersticial se asumirá que los segmentos ascendente fino y grueso funcionan de una manera homogénea.

La eficacia de la multiplicación contracorriente varía directamente con la *longitud* del segmento ascendente grueso. Por ello, este proceso se produce principalmente en el 30% al 40% de las nefronas que tienen asas de Henle largas que descienden dentro del interior medular (Fig. 4-1).

Generación de la hiperosmolalidad medular intersticial

Si se pudiera comenzar en un tiempo cero hipotético, el fluido en los segmentos descendente y ascendente y en el intersticio podría ser isosmótico al plasma, semejante al liberado dentro del segmento descendente desde el túbulo proximal (Fig. 4-5). El primer y principal paso en la multiplicación contracorriente es el transporte de ClNa desde el segmento ascendente del asa de Henle dentro del intersticio; este proceso está limitado por el gradiente transtubular máximo que puede alcanzarse, que en este ejemplo es de 200 mosmol/kg. Como el segmento ascendente es impermeable al agua, esto produce un incremento en la osmolalidad intersticial de 285 a 385 mosmol/kg. Entonces el fluido en el segmento descendente se equilibra osmóticamente con el intersticio, principalmente mediante el movimiento del agua en el túbulo. Cuando el agua entra en el intersticio, la osmolalidad intersticial se mantiene por un transporte continuo de ClNa fuera del segmento ascendente. El efecto neto es el establecimiento de un gradiente de 200 mOsmol/kg entre el fluido en el segmento ascendente (185 mOsmol/kg) y el del intersticio y el del segmento descendente (385 mOsmol/kg).

Cuando la orina fluye a través de los túbulos, y el transporte de ClNa continúa, el paso inicial de la Figura 4-5 se ve *multiplicado*, lo que genera una osmolalidad intersticial mucho más elevada. Un ejemplo de cómo puede ocurrir esto se muestra en la Figura 4-6. Para simplificar, los pasos 1 al 8 se describen como pequeños instantes en el tiempo, aunque el transporte de iones y el flujo de orina ocurren simultáneamente en el riñón sano. En los pasos 1 y 2 se establece un gradiente de 200 mosmol/kg entre el fluido en el segmento ascendente y el del segmento descendente y del intersticio. En el paso 3, la orina se desplaza a través de los túbulos, con el fluido hiperosmótico en el segmento descendente que fluye dentro del segmento ascendente. Cuando de nuevo se bombea el ClNa dentro del intersticio con un gradiente de 200 mOsmol/kg en el paso 4, la osmolalidad del intersticio medulares entonces de 485 mOsmol/kg, comparada con los 385 mOsmol/kg del paso 2.

Estos pasos ilustran los aspectos básicos de la multiplicación contracorriente: el transporte de ClNa hacia fuera del segmento ascendente convierte al intersticio y al segmento descendente en hiperosmóticos; el fluido hiperosmótico en el segmento descendente fluye entonces en dirección contracorriente dentro del segmento ascendente; la combinación de una elevada osmolalidad del fluido tubular en el segmento ascendente de la médula interna (385 mOsmol/kg en el paso 3 frente a 285 mOsmol/kg en el paso 1) y el restablecimiento del gradiente de 200 mOsmol/kg entre el segmento ascendente y el intersticio resulta en una mayor elevación de la osmolalidad intersticial.

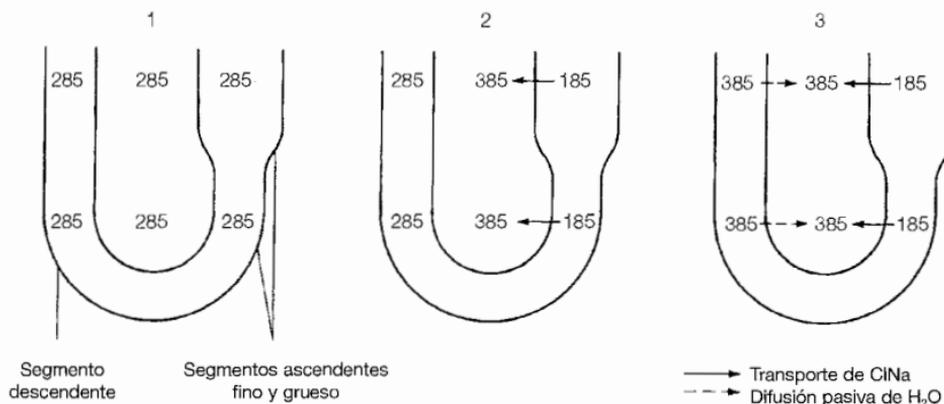


Figura 4-5. Papel del transporte activo de ClNa en el inicio de la multiplicación contracorriente. En el paso 1, a tiempo cero, el fluido en los segmentos ascendente y descendente y en el intersticio es isosmótico al plasma en el paso 2, el ClNa es transportado fuera del segmento ascendente al intersticio bajo un gradiente de 200 mOsm/kg; en el paso 3, el fluido en el segmento descendente se equilibra osmóticamente con el intersticio hiperosmótico, principalmente por el movimiento del agua fuera del túbulo. La dilución del intersticio por este movimiento de agua se previene por el transporte continuo de ClNa fuera del segmento ascendente. El resultado es la creación de un gradiente osmótico entre el segmento ascendente y el segmento descendente relativamente hiperosmótico, y el intersticio.

Como muestra la secuencia de la Figura 4-6 (pasos 5 a 8), la osmolalidad continúa aumentando, siendo mayor en el túbulo en la curva de la horquilla y en el intersticio en el extremo papilar (médula interna). La osmolalidad en estos lugares es directamente proporcional tanto a la longitud de las asas como al gradiente formado entre el segmento ascendente y el intersticio. En el hombre, la osmolalidad máxima en el extremo papilar puede alcanzar de 900 a 1.400 mOsm/kg (Fig. 4-7)*. Esto es relativamente ineficaz comparado con otros mamíferos. Como ejemplo, la rata del desierto, que tiene poco contacto con el agua, presenta asas de Henle relativamente largas, y pueden alcanzar osmolalidades intersticiales y urinarias del rango de 5.000 mOsm/kg.

Además del incremento en la longitud de las asas de Henle, la concentración urinaria más eficaz en algunas especies también se debe a la estimulación de la reabsorción de ClNa en el segmento medular ascendente grueso por la $\text{ADH}^{64,47}$. Un monofosfato cíclico de adenosina (AMP), mediador del incremento en la actividad del transportador luminal de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, parece ser el responsable de este efecto⁴⁶. La aplicación de estos hallazgos en el hombre es incierta, ya que los estudios en túbulos humanos aislados no han demostrado un incremento inducido por ADH en la actividad del AMP cíclico en el segmento ascendente grueso⁴⁸.

Se advierte también que la osmolalidad del fluido tubular que deja el segmento ascendente es hipoosmótico con respecto al plasma (Fig. 4-7). Este fluido posterior-

* Únicamente la mitad del soluto papilar es ClNa , con cantidad de urea en la mayor parte del resto (véase Papel de la urea, más adelante).

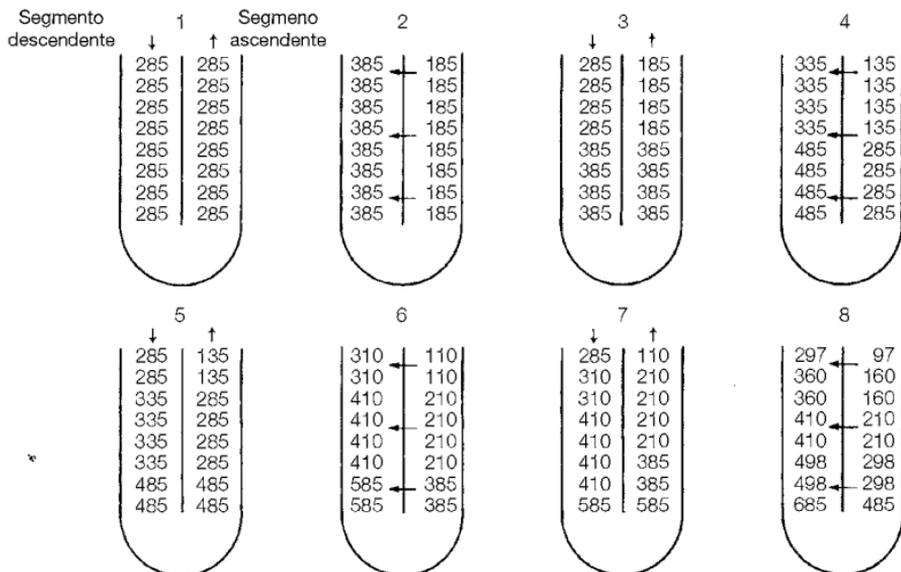


Figura 4-6. Principio de multiplicación contracorriente, basado en asumir que, a cualquier nivel a lo largo del asa de Henle, se puede establecer un gradiente de concentración de 200 mOsmol/kg entre los segmentos ascendente y descendente del asa de Henle mediante el transporte de ClNa. La osmolaridad del intersticio es la misma que en el segmento descendente y se ha omitido en el diagrama. (Adaptado de Pitts R F, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 3ª ed. Copyright © 1974 por Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago. Utilizado con autorización.)

mente se diluye por la reabsorción de ClNa sin agua en la porción cortical del segmento ascendente grueso. Como resultado, la osmolaridad de la orina que deja el asa de Henle es aproximadamente de 100 mOsmol/kg⁸. Si los segmentos colectores fueran impermeables al agua (en ausencia de ADH), esta orina diluida sería excretada relativamente sin cambios. Por el contrario, si los túbulos colectores fueran permeables al agua (en presencia de ADH), la orina se equilibraría con el intersticio y se excretaría una orina concentrada (Fig. 4-7). Entonces, la osmolaridad final de la orina viene determinada en mayor medida por la permeabilidad al agua de los túbulos colectores, y no por lo que sucede en el asa de Henle*.

Túbulos colectores

Como las asas de Henle, los túbulos colectores cortical y medular poseen características de permeabilidad distintas, son en su estado basal relativamente impermeables al movimiento pasivo del ClNa y, con la excepción de la parte más interna del túbulo colec-

* Aunque el gradiente osmolar intersticial es principalmente creado por las nefronas de asas largas, la orina de todas las nefronas se drena en los túbulos colectores (véase Fig. 4-1) y se equilibra osmóticamente con el intersticio en presencia de ADH.

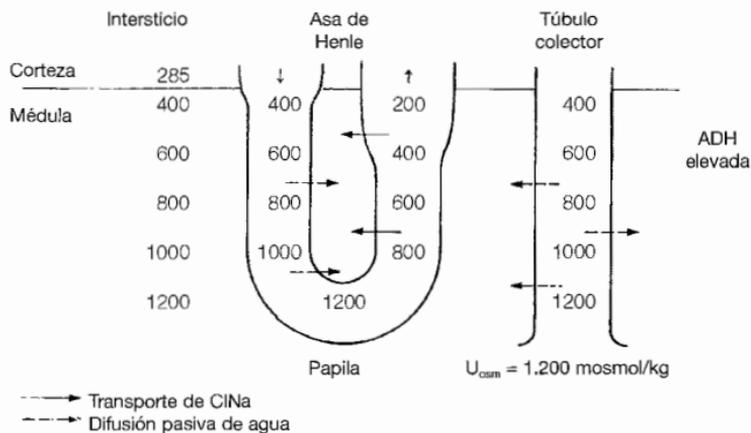


Figura 4-7. Multiplicación contracorriente y la excreción de orina concentrada. El transporte de ClNa desde el segmento medular ascendente da lugar a la formación de un gradiente intersticial osmolar desde 285 mOsm/kg en la corteza hasta 1.200 mOsm/kg en el extremo papilar. En presencia de ADH, la orina se concentra equilibrándose con el intersticio en el túbulo colector medular. La contribución de la urea al proceso de concentración se expone en el texto y se ha omitido del diagrama. El túbulo colector también es el lugar del transporte activo del Na^+ ; su importancia se explica en el Capítulo 5.

tor medular, son también impermeables a la urea y al agua (Tabla 4-1)^{49,50}. La impermeabilidad al ClNa es esencial, ya que permite que la elevada concentración de ClNa en el intersticio actúe como un gradiente osmótico eficaz entre el fluido tubular y el intersticio.

La ADH facilita la concentración urinaria, incrementando principalmente la permeabilidad al agua de los túbulos colectores^{40,49,50} mediante la inserción de canales únicos de agua (denominados acuaporina 2) en la membrana luminal (véase Cap. 6)^{45,51}. En el túbulo colector medular, esto permite conseguir que el fluido tubular tenga un equilibrio osmótico con el intersticio hiperosmótico^{40,52}. El agua reabsorbida entonces vuelve a la circulación sistémica por los capilares de los *vasa recta*.

El túbulo *colector* medular desempeña un papel igualmente importante en el proceso de concentración. La máxima osmolalidad urinaria alcanzada en la médula no puede exceder de la del intersticio en el extremo papilar. Cuando el agua abandona el túbulo colector medular, disminuye la osmolalidad intersticial por dilución, y se reduce por tanto la osmolalidad máxima urinaria que puede conseguirse. Este efecto se minimiza *porque el volumen del fluido presente en el túbulo colector medular se encuentra marcadamente reducido por la reabsorción de agua inducida por ADH en el túbulo colector cortical*^{49,52*}. En presencia de ADH, el fluido hiperosmótico que entra en el túbulo colector cortical se equilibra con el intersticio cortical, que es isosmótico al plasma (Fig. 4-8).

Si, por ejemplo, la osmolalidad del fluido tubular que entra en el túbulo colector cor-

* La reabsorción de agua es mínima en el túbulo distal y el segmento conector, los cuales, al igual que el segmento descendente, son relativamente impermeables al agua tanto en estado basal como en presencia de ADH^{53,54}.

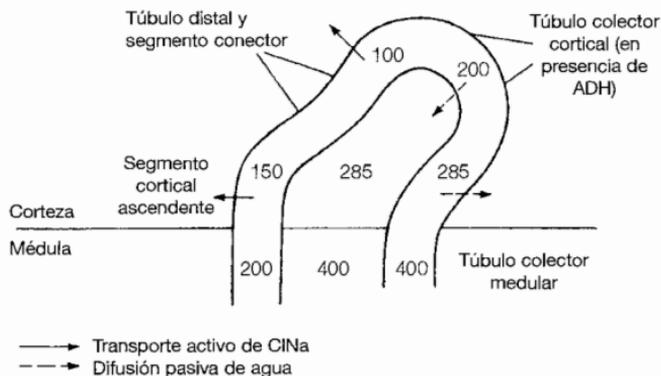


Figura 4-8. Representación del papel del túbulo colector cortical en el proceso de concentración. Como resultado de la reabsorción de agua en este segmento, la orina hiperosmótica formada en el segmento ascendente del asa de Henle se hace isosmótica al plasma y su volumen se reduce mucho.

tical es de 100 mOsm/kg, entonces el equilibrio osmótico provocará la reabsorción de casi dos tercios del agua que se ha liberado. Además se reabsorberá agua adicional, bajo un gradiente osmótico establecido por la reabsorción de ClNa inducida por la aldosterona en este segmento (véase el Cap. 8). Esta marcada reducción en el volumen del fluido tubular permite la concentración de la orina en la médula con la mínima dilución del intersticio medular. Cuando el flujo sanguíneo es diez veces menor que la tasa máxima del flujo urinario, el agua reabsorbida en la corteza rápidamente vuelve a la circulación sistémica sin dilución del intersticio cortical.

En ausencia de ADH, los túbulos colectores suelen estar poco permeables al agua. Como resultado, se reabsorbe mucha menos agua y se excreta orina diluida. Cuando el transporte activo de ClNa continúa en estos segmentos, la osmolalidad mínima urinaria puede reducirse desde 100 mOsm/kg en el túbulo distal hasta los 50 mOsm/kg a 75 mOsm/kg de la orina final.

La ADH puede desempeñar este papel crucial en la regulación de la excreción de agua porque su liberación varía *directamente con la osmolalidad del plasma* (Fig. 4-9). Por tanto, una sobrecarga de agua disminuye secuencialmente la osmolalidad del plasma, la secreción de ADH, la permeabilidad del túbulo colector al agua y la osmolalidad de la orina. El efecto final es la excreción del exceso de agua. Estos pasos se revierten con la pérdida de agua, cuando el incremento de la osmolalidad plasmática estimula la liberación de ADH, esto produce un aumento en la osmolalidad de la orina y una marcada reducción de la pérdida posterior de agua. Entonces la ingesta de agua, debido al estímulo de la sed, devuelve el equilibrio de agua a la normalidad.

Papel de la urea

Hasta aquí se ha insistido en la importancia del acúmulo de ClNa en el intersticio medular en el proceso de concentración. Sin embargo, casi la mitad de los aproximadamente

1.200 mOsmol de soluto por kilogramo presentes en el extremo papilar durante la anti-diuresis son *urea*³⁹. La elevada concentración intersticial de urea se produce por difusión, por un gradiente de concentración favorable desde el túbulo colector de la médula interna al intersticio (Fig. 4-10)^{43,55}.

La ADH, actuando tanto en la corteza como en la médula, desempeña un papel primordial en este proceso, mediante el incremento de la permeabilidad al agua en los túbulos colectores. Cuando el agua se reabsorbe en la corteza y en la médula externa, la *concentración de urea en el fluido tubular aumenta marcadamente*, ya que estos segmentos son esencialmente impermeables a la urea^{49,50}. Sin embargo, la permeabilidad a la urea en la mayor parte interna del túbulo colector medular, es relativamente elevada en su situación basal (mediada por transportadores específicos de urea en la membrana luminal^{56,57}) y se incrementa posteriormente por la ADH, aparentemente mediante la inserción de nuevos transportadores de urea en la membrana luminal^{50,58,59}. Estos efectos permiten que la urea difunda de forma pasiva en el intersticio.

Se ha identificado y clonado el transportador de urea regulado por ADH, UT1, que es el responsable del transporte en el túbulo colector medular⁵⁷. Como se pensaba, el UT1 se expresa principalmente en la mayor parte interna del túbulo colector medular.

Además de la ADH, el acúmulo de urea en la médula es también indirectamente dependiente del transporte activo de ClNa en el segmento ascendente. El incremento conseguido en la osmolalidad intersticial afecta al transporte de la urea en dos formas. En primer lugar, incrementa directamente la actividad del transportador de urea de la médula interna, mediante un efecto independiente de ADH⁶⁰. En segundo lugar, la reabsorción de ClNa en el asa diluye el fluido tubular y concentra el del intersticio, y son creados entonces los gradientes osmóticos que permiten la reabsorción del agua en los

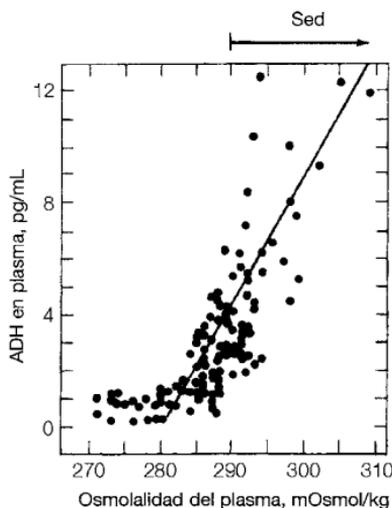
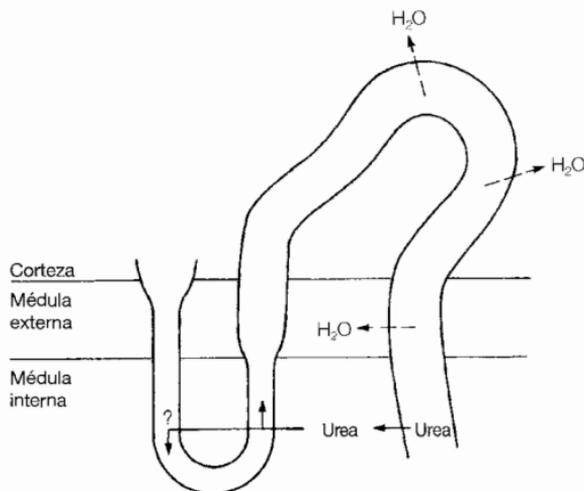


Figura 4-9. Relación entre la concentración de la ADH en el plasma y la osmolalidad plasmática en personas sanas, donde la osmolalidad del plasma se ha cambiado según la variación del estado de hidratación. Se advierte que el mínimo osmótico para la sed es unos pocos mOsmol/kg más alto que para la ADH. (Adaptado de Roberston *gl*, Aycinena O, Zerbe RL, Am J Med 72:339,1982. Utilizado con autorización.)



En presencia de la ADH se reabsorbe agua pero no urea en el túbulo colector medular, lo que provoca un incremento de la concentración de urea en el fluido tubular.

En presencia de ADH, se reabsorbe más agua en el túbulo colector medular, y se incrementa posteriormente la concentración de urea del fluido tubular. Cuando el túbulo colector de la médula interna es relativamente impermeable a la urea, ésta se mueve hacia el intersticio, lo que aumenta la osmolalidad intersticial.

Figura 4-10. Mecanismo por el que la urea alcanza concentraciones elevadas en el intersticio medular.

túbulos colectores; el incremento en la reabsorción de agua aumenta la concentración de la urea del fluido tubular, de esta forma se consigue el gradiente para la entrada de urea en el intersticio.

Alguna parte de la urea que se acumula en el intersticio se reintroduce en el túbulo en el segmento ascendente fino y en el segmento descendente^{39,40,55}. Esta recirculación de la urea se produce mediante un segundo transportador de urea, el UT2⁵⁷. El efecto final de este *reciclaje* de la urea es que la cantidad de urea en el túbulo distal inicial es la misma, o excede ligeramente a la cantidad filtrada, incluso cuando del 60% al 65% de la urea filtrada se ha reabsorbido en el túbulo proximal⁶¹. Por tanto, la concentración de urea urinaria e intersticial se encuentra elevada en presencia de ADH*.

El aumento en la osmolalidad intersticial medular producida por la urea permite que el proceso de concentración sea más eficaz en diversos aspectos. Lo más evidente es que la elevada osmolalidad intersticial maximice la capacidad de concentración y permita la excreción de grandes cantidades de urea sin la obligada pérdida de agua posterior⁵⁸. La acumulación intersticial de urea también facilita el movimiento osmótico de agua fuera del segmento descendente del asa de Henle. Este flujo de agua produce una

* El volumen del intersticio medular es relativamente pequeño. El peso de ambos riñones en humanos es aproximadamente de 350 g, la mayor parte de los cuales corresponden a segmentos de nefronas, fluido tubular y vasos sanguíneos. Así, la obtención de altas concentraciones de urea en el intersticio medular requiere de pequeñas cantidades de urea. Ya que diariamente se excreta de 27 g a 32 g (500 mmol) de urea, la acumulación intersticial de urea no afecta significativamente a la excreción total.

elevación en la concentración de Na^+ del fluido tubular que entra en el segmento ascendente *fino*, y una reducción (por dilución) en la concentración intersticial de Na^+ . Ambos cambios facilitan la reabsorción pasiva de Na^+ en el segmento ascendente fino (véase más adelante). Entonces, la urea desempeña indirectamente un papel importante en el paso principal del mecanismo de contracorriente: el transporte de Na^+ fuera del segmento ascendente al intersticio medular.

La importancia global de la urea en el proceso de concentración puede apreciarse en estudios experimentales en los que la secreción de ADH es mínima, debida a una sobrecarga grande de agua en la diabetes insípida hereditaria^{62,63}. En ausencia de ADH, el acúmulo de urea en el intersticio se encuentra virtualmente abolida, ya que la caída en la reabsorción de agua en los túbulos colectores cortical y medular externo previene el incremento en la concentración de urea en el fluido tubular, que es necesario para la difusión de la urea (Fig. 4-11). La acumulación de ClNa también se reduce porque, como se ha descrito, el acúmulo de urea facilita de forma indirecta la reabsorción de ClNa en el segmento ascendente fino.

Estos hallazgos demuestran que la *osmolalidad papilar no es constante y que varía con la disponibilidad de ADH*. Esto es como una situación similar que existe en el hombre. En pacientes con diabetes insípida central o en aquellos que dejan de excretar ADH por sobrecarga crónica de agua (véase Cap. 24), la capacidad de concentrar la orina tras la administración de ADH se encuentra disminuida⁶⁴. En un estudio realizado en sujetos normales, el mantenimiento de la entrada de grandes cantidades de líquido durante sólo tres días fue suficiente para disminuir la osmolalidad urinaria máxima inducida por ADH

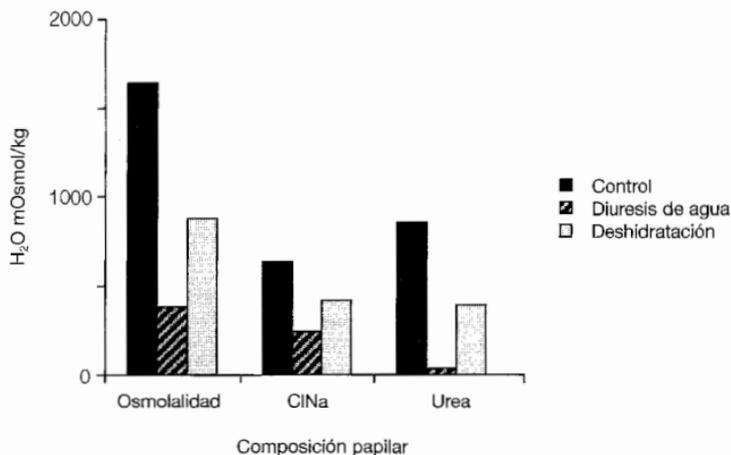


Figura 4-11. Medida simultánea de la osmolalidad papilar, la concentración de sodio y la concentración de urea en ratas en situación basal, tras sobrecarga de agua, y dos horas después del restablecimiento de la restricción de líquidos con administración de ADH. La sobrecarga de agua, que se asocia con la inhibición de la liberación de ADH, produce una reducción marcada de la osmolalidad papilar, que se debe en su mayor parte a la abolición virtual de la acumulación de urea. Estos cambios vuelven a la normalidad rápidamente cuando se administra ADH. (Datos de Levitin H, Goodman A, Pigeon G, Epstein FH, *J Clin Invest* 41:1145, 1962, utilizado con autorización de American Society for Clinical Investigation.)

a cerca de 400 mOsmol/kg. (desde aproximadamente 1.180 mOsmol/kg. a 760 mOsmol/kg.)⁶⁵. La pérdida de urea y ClNa medulares fue probablemente la responsable de este efecto.

Reabsorción de ClNa en el segmento ascendente delgado

La reabsorción de ClNa en el segmento ascendente delgado parece ser principalmente pasiva, y no activa, como ocurre en el segmento ascendente grueso^{41,66}. La forma que se puede crear un gradiente de concentración favorable para la difusión del ClNa se puede entender si se recuerdan los aspectos de la multiplicación contracorriente, que se han tratado previamente (Fig. 4-12)^{39,40}. La reabsorción activa de ClNa sin agua en el segmento ascendente grueso diluye el fluido tubular y concentra el intersticio (paso 1). Este fluido diluido, en presencia de ADH, se equilibra osmóticamente con el intersticio isosmótico en el túbulo colector cortical (paso 2) y después con el intersticio hiperosmótico en el túbulo colector medular (paso 3) y después con el intersticio hiperosmótico en el túbulo colector medular (paso 4) y después con el intersticio hiperosmótico en el túbulo colector medular (paso 5).

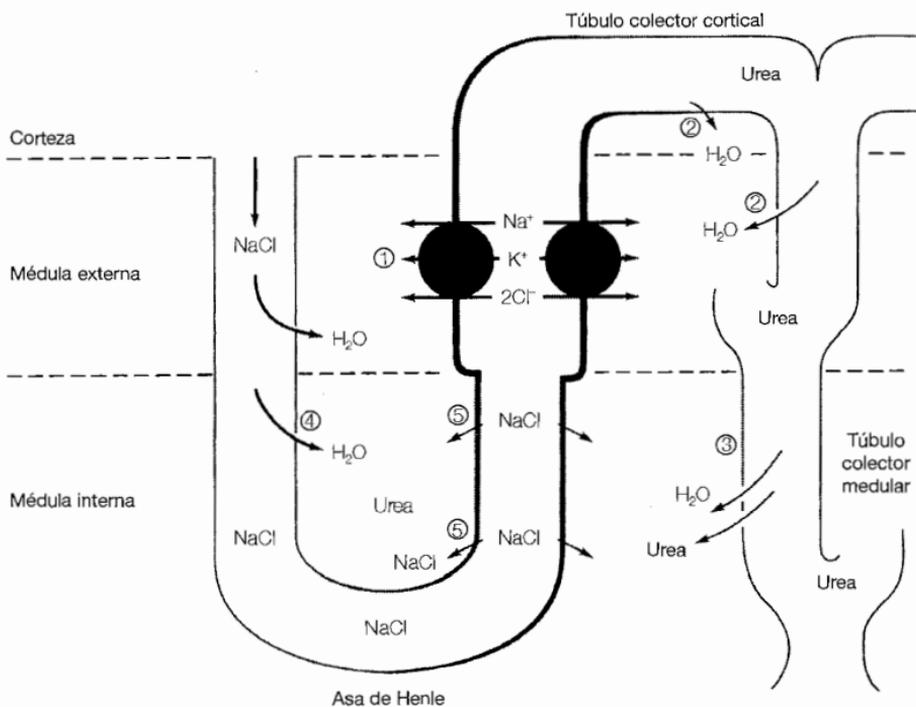


Figura 4-12. Resumen de los pasos implicados en la multiplicación contracorriente en los que se establece un gradiente de concentración que permite la reabsorción pasiva de ClNa en el segmento ascendente fino de la médula interna. Las líneas engrosadas representan la impermeabilidad al agua del segmento ascendente. Para más detalles, véase el texto. (De Jamison RL, Meffly RH, *N Engl J Med* 295:1059, 1976. Utilizado con autorización de *New England Journal of Medicine*.)

en el túbulo colector medular (paso 3). La eliminación de agua (pero no de urea) del fluido tubular en estos segmentos produce una elevación marcada de la concentración de urea, que se difunde dentro del intersticio en el túbulo colector medular (paso 3)⁵⁰.

En este punto, se va a suponer que la osmolalidad intersticial en el extremo papilar es de 1.200 mOsmol/kg, la mitad de los cuales corresponden a ClNa (300 mEq/L tanto de Na⁺ como de Cl⁻) y la otra mitad a urea. El fluido que entra en el segmento descendente desde el túbulo proximal tiene una osmolalidad de unos 300 mOsmol/kg, una concentración de Na⁺ de 150 mEq/L, y una concentración de urea por debajo de 10 mmol/L, similar a la del plasma. Si se asume que el equilibrio con el intersticio hiperosmótico se produce por completo mediante el movimiento de agua fuera del túbulo (paso 4), entonces tres cuartas partes de este fluido deberán ser reabsorbidas para aumentar la osmolalidad del fluido tubular a 1.200 mOsmol/kg, valor en la horquilla en el intersticio (Fig. 4-7). Si el equilibrio osmótico, sin embargo, es defectuoso por la ausencia de acuaporina 1, entonces la capacidad de concentración se reduce⁴⁴.

Esta elevación de la osmolalidad se acompañará de un incremento en cuatro veces de la concentración de Na⁺ en el fluido tubular, casi 600 mEq/L, muy superior a la del intersticio. Esto facilitará la difusión pasiva del ClNa fuera del segmento ascendente delgado, que es relativamente permeable a estos iones (paso 5)⁴¹. Aunque existe un gradiente interno similar para la urea en este segmento (ya que la concentración intersticial es muy alta), el flujo de urea que entra en el túbulo es mucho menor debido a la menor permeabilidad para la misma (Tabla 4-1)⁴¹. Entonces, el efecto final es la reabsorción de ClNa sin agua y la reducción de la osmolalidad del fluido tubular, ambos necesarios para la multiplicación contracorriente.

El principal problema con este modelo es depende casi por completo del equilibrio osmótico en el segmento descendente que se produce por la expulsión de agua, lo que conduce entonces a una marcada elevación del gradiente de concentración transtubular de ClNa. Sin embargo, es posible que la elevada concentración de urea pueda conducir a la difusión pasiva de este soluto dentro del túbulo. Esto sucede con frecuencia, ya que partes del segmento descendente tienen una permeabilidad a la urea relativamente elevada (Tabla 4-1)^{40,41}. Hasta que se consiga el punto de equilibrio osmótico por la entrada de urea, habrá un menor aumento en la concentración de ClNa del fluido tubular.

El efecto neto es que no hay un gradiente transtubular de ClNa suficiente establecido para soportar el grado de transporte activo requerido para producir la multiplicación contracorriente. Por ello, actualmente no se conoce completamente el mecanismo exacto por el que se produce la reabsorción en el segmento ascendente delgado^{40,41,66}. Es posible que se requiera algún componente del transporte activo en la última parte del segmento ascendente delgado⁶⁷.

Este modelo tampoco explica el mecanismo de la reabsorción transtubular de ClNa en el segmento ascendente delgado. La evidencia sugiere que la reabsorción de Na⁺ se produce principalmente por una vía paracelular entre las células⁶⁸, mientras que la reabsorción de Cl⁻ se produce por un canal de Cl⁻ específico del riñón, denominado CLC-K1⁶⁹. No está claro cómo se unen estos procesos, pero se ha demostrado la importancia del canal de Cl⁻ en la concentración urinaria tras el hallazgo de la poliuria debida a la resistencia a la ADH en ratones que carecen de este canal⁶⁹.

Intercambio contracorriente: *vasa recta*

Los capilares de los *vasa recta* derivan de las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares, y tienen una disposición en horquilla semejante a las asas de Henle (Fig. 4-13). Desempeñan un importante papel en el *mantenimiento del equilibrio* de concentración en la médula, mediante el retorno del ClNa y el agua reabsorbidos en el asa de Henle y en el túbulo colector medular a la circulación sistémica. Los *vasa recta* ascendentes están bien adaptados para esta función, ya que las fuerzas de Starling en estos vasos son muy favorables a la entrada de fluido: la presión oncótica que facilita la entrada es de aproximadamente 26 mm de Hg, mientras que la presión hidráulica que expulsa el fluido fuera del capilar tan sólo es de 9 mm de Hg en el extremo papilar^{70,71}. El efecto neto es que el flujo de líquido que abandona la médula en los *vasa recta* ascendentes es casi dos veces superior al que entra en la médula por los *vasa recta* descendentes⁷².

Los *vasa recta* también desempeñan un papel integral en el *mantenimiento* del gradiente osmótico medular⁷⁰. Los *vasa recta* alcanzan el equilibrio osmótico con el intersticio, ya que son permeables a los solutos y al agua. En los *vasa recta* descendentes, entra soluto y sale agua alcanzando así la osmolalidad plasmática un valor similar a la

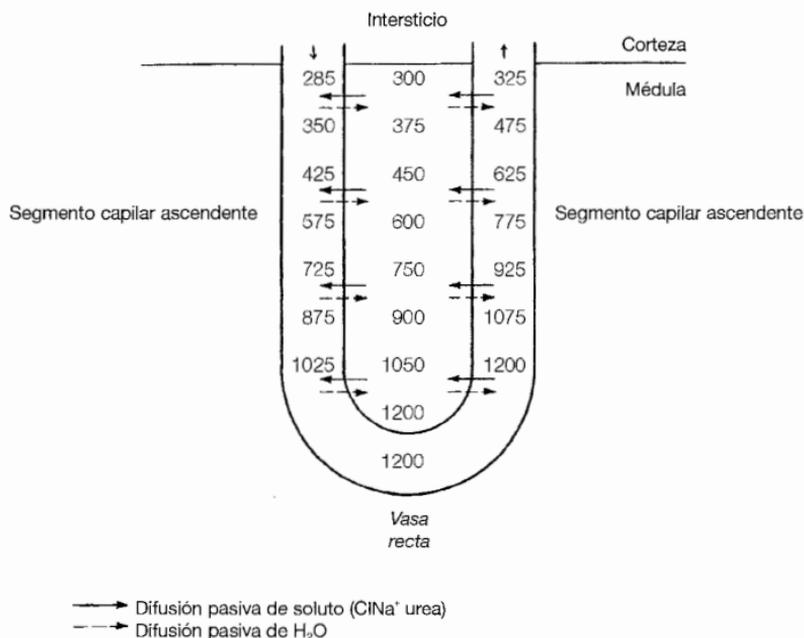


Figura 4-13. Principio del intercambio contracorriente en los capilares *vasa recta*. En el segmento capilar descendente, entra soluto y sale agua del capilar bajo los gradientes de concentración, y tiende a reducir la osmolalidad intersticial. Estos procesos desaparecen en el segmento capilar ascendente, y se conserva por tanto el gradiente intersticial de osmolalidad. (Adaptado de Pitts RF, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 3.^a ed. Copyright © 1974 por Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago. Utilizado con autorización.)

del intersticio en el extremo papilar (Fig. 4-13). Las concentraciones tan elevadas de cloruro sódico y de urea generan una presión osmótica suficiente para facilitar la pérdida de agua libre, incluso aunque el efecto directo de las fuerzas de Starling intracapilares sea facilitar el movimiento del soluto y del agua hacia el capilar⁷³.

Si los *vasa recta* abandonaran el riñón a la altura de la papila, la combinación de la excreción de soluto y la entrada de agua reducirían la osmolalidad medular. Sin embargo, el gradiente osmótico medular se mantiene porque los *vasa recta* giran en el extremo papilar y vuelven hacia la corteza. Como resultado, el soluto excretado al intersticio en el segmento descendente vuelve al intersticio, por ejemplo, intercambiado en el segmento ascendente bajo un gradiente de concentración favorable desde la luz al intersticio. De manera similar, el agua añadida al intersticio en el segmento descendente retorna al capilar en el segmento ascendente. Teniendo en cuenta que el equilibrio se retrasa, la sangre que vuelve a la corteza es ligeramente hiperosmótica con respecto al plasma (325 mOsmol/kg).

Hay que subrayar que este proceso de intercambio *contracorriente* está motivado por los gradientes osmótico y de concentración transcilares preexistentes. No depende de las fuerzas de Starling que, como se ha descrito previamente, son más importantes en la excreción neta de solutos y agua que han entrado en el intersticio mediante reabsorción tubular.

La tasa tan baja de flujo sanguíneo medular (6% del flujo sanguíneo renal), que está parcialmente controlada a nivel neurohumoral⁷⁴, también contribuye al mantenimiento de la hiperosmolalidad intersticial. Si el flujo sanguíneo medular incrementa, saldrá más sangre de la médula a 325 mOsmol/kg, y puede producirse una pérdida significativa de soluto medular, con una reducción de la osmolalidad intersticial⁷⁰.

La pérdida de soluto medular puede alterar la captación de ClNa y agua en el asa mediante la siguiente secuencia. Disminuirá la reabsorción de agua en el segmento descendente del asa de Henle, ya que ahora existe un gradiente osmótico menor entre el fluido tubular y el intersticio (paso 4, en la Fig. 4-12). Esta reducción de la eliminación de agua provocará un aumento menor de la concentración de Na⁺ en el fluido tubular, disminuirá entonces la reabsorción pasiva de ClNa en el segmento ascendente (paso 5, en la Fig. 4-12).

Un ejemplo clínico donde se producen estos cambios en la función del asa sucede en la *diuresis osmótica*, donde la orina presenta una gran cantidad de soluto no reabsorbido. Esto puede verse en la glucosuria de la diabetes mellitus no controlada (véase Cap. 25), o tras la infusión intravenosa de manitol. En estos procesos, el flujo sanguíneo medular aumenta por un mecanismo desconocido⁷⁵, provocando una disminución de la osmolalidad papilar de forma secuencial⁷⁶, y un aumento del volumen urinario y excreción de Na⁺, debido principalmente a un descenso de la reabsorción de agua en el segmento descendente y de la reabsorción de Na⁺ en el segmento ascendente⁷⁷.

Resumen

El mecanismo de contracorriente permite al riñón excretar una orina con una osmolalidad que varía en el hombre desde un mínimo de 50 mOsmol/kg, hasta un máximo de

900 a 1.400 mOsmol/kg. El acontecimiento principal en este proceso es el transporte activo de ClNa fuera del segmento ascendente grueso del asa de Henle al interior del intersticio medular, que produce la dilución del fluido tubular y la concentración del intersticio. Debido a las diferentes características de permeabilidad de los segmentos ascendentes y descendentes, este primer paso provoca una multiplicación contracorriente, donde se crea un gradiente osmótico medular que alcanza su máximo en el extremo papilar.

Los cambios osmolales que pueden producirse cuando el fluido tubular se desplaza a través de la nefrona se resumen en la Fig. 4-14. La orina isosmótica liberada en el túbulo proximal se convierte en hiperosmótica en el segmento descendente equilibrándose con el intersticio medular, después se hace hipoosmótica en el segmento ascendente, según se reabsorbe ClNa sin agua. La *osmolalidad de la orina se determina en los túbulos colectores dependiendo de la ADH*:

- En presencia de ADH, la permeabilidad al agua del túbulo colector se incrementa, lo que permite el equilibrio osmótico del fluido tubular con el intersticio isosmótico en la corteza, y posteriormente con el intersticio hiperosmótico en la médula. El resultado es la excreción de una orina concentrada. La ADH también

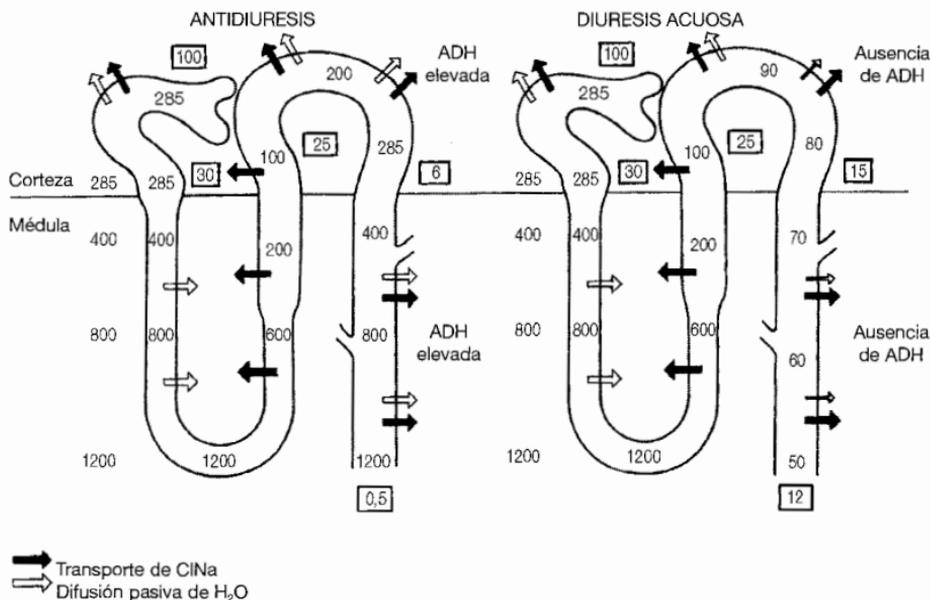


Figura 4-14. Resumen del transporte de ClNa y H_2O a lo largo de la nefrona durante una antidiuresis y una diuresis acuosa. Las concentraciones del fluido tubular e intersticial se expresan en miliosmoles por kilogramo (mOsmol/kg); los números grandes en los recuadros representan el porcentaje de filtrado glomerular que permanece en el túbulo en cada sitio. Se indica que la composición y el volumen del fluido tubular son esencialmente los mismos al final del asa de Henle, ya que la excreción de una orina concentrada o diluida se define principalmente en los túbulos colectores.

contribuye a la osmolalidad medular elevada permitiendo la entrada de urea al intersticio y, en algunas especies, facilitando la reabsorción de ClNa en el segmento medular ascendente.

- En ausencia de ADH, la orina hiperosmótica que sale del asa de Henle no se equilibra con el intersticio, y entonces se excreta una orina diluida.

Estos efectos de la ADH son dosis-dependientes. Esto es importante, ya que las necesidades diarias normales habitualmente no requieren de una dilución o concentración máxima de la orina. Un sujeto normal, por ejemplo, necesita excretar 800 mOsmol de soluto y dos litros de agua por día para mantener una situación estable. La excreción de orina con una osmolalidad en el rango de 400 mOsmol/kg necesita de una respuesta de ADH submáxima.

Ejemplo clínico

En este Capítulo se ha insistido en la importancia de la ADH para producir una orina concentrada. Sin embargo, también pueden contribuir otros factores, incluyendo el volumen circulante efectivo (p. ej., la tasa de perfusión tisular efectiva). Como ejemplo, la ausencia de ADH, como sucede tras una sobrecarga de agua o por producción defectuosa debida a una diabetes insípida central, generalmente se asocia a una osmolalidad de la orina por debajo de 100 mOsmol/kg y una excreción de orina que excede los 10L al día.

Si, por ejemplo, la depleción de volumen efectivo es importante, la osmolaridad de la orina puede elevarse incluso por encima de los 400 mOsmol/kg^{78,79}. En este contexto, la reducción asociada en la tasa de filtración glomerular y el incremento de la reabsorción proximal de Na⁺ y agua puede disminuir marcadamente la salida de agua a los túbulos colectores. El túbulo colector de la médula interna es medianamente permeable al agua, incluso en ausencia de ADH⁸⁰. Como resultado, la combinación de una tasa muy baja de liberación y un ligero acúmulo de agua en este lugar puede aumentar sustancialmente la osmolalidad de la orina⁷⁹. El efecto final es que la presencia de diabetes insípida puede enmascarse, ya que no se presenta ni una marcada poliuria ni una orina muy diluida. La repleción de volumen revertirá estos cambios y permitirá el diagnóstico correcto ante cualquier sospecha.

MANTENIMIENTO DEL VOLUMEN CELULAR

Para mantener las funciones proteicas en las células, generalmente se requiere de un volumen celular relativamente constante, aunque puede que sea la concentración de las proteínas intracelulares más que el volumen mismo lo que se regule⁸⁰. Este es un problema importante tanto para las células de la médula, como para las del segmento ascendente grueso y del túbulo colector de la médula interna, ya que el medio intersticial en el que se encuentran puede condicionar grandes cambios en la osmolalidad, como se ilustra en la Figura 4-12.

Aunque la membrana luminal de las células del segmento ascendente es impermeable al agua, puede producirse un equilibrio osmótico con el intersticio a través de la

membrana basolateral. Como resultado, el aumento en la osmolalidad intersticial inducido por la ADH producirá el movimiento de agua fuera de las células tubulares y una contracción celular. Sin embargo, este efecto es transitorio porque las células son capaces de adaptarse incrementando su osmolalidad, atrapando entonces agua en su interior^{81,82}. Esta respuesta protectora está mediada por la ADH, al menos en una fase aguda. Actuando en la membrana basolateral, la ADH facilita la entrada del ClNa intersticial al interior celular, aparentemente activando intercambiadores paralelos de $\text{Na}^+\text{-H}^+$ y $\text{Cl}\text{-H}_3^{\text{O}^+}$ ⁸². Se produce un proceso similar en el túbulo colector de la médula interna, que está expuesto a los mismos cambios en la osmolalidad intersticial¹⁸³ ya que tiene canales de agua acuaporina 3 y acuaporina 4 en la membrana basolateral⁸⁴.

Otro mecanismo de defensa en respuesta a la hipertonidad es la generación o integración de nuevos solutos orgánicos, que provocan un movimiento osmótico de agua al interior celular y la restauración del volumen celular. Estos solutos incluyen al sorbitol, inositol, betaína, taurina y glicerofosocolina⁸⁵⁻⁸⁹. Estos solutos, que se han denominado *osmolitos*, tienen la ventaja de que los cambios en su concentración celular no parecen interferir con la actividad enzimática. En comparación, una elevación en la concentración de Na^+ o K^+ celular puede conservar el volumen celular a expensas de una función proteica normal^{85,86}.

Ya se conoce mejor el mecanismo por el que la producción neta o la incorporación de osmolitos se aumenta en el segmento ascendente grueso y en el túbulo colector de la médula interna⁹⁰. Una señal posible es la carga iónica celular (concentración de $\text{Na}^+\text{+K}^+$)^{87,91}. Con la hiperosmolalidad, por ejemplo, el movimiento osmótico de fluido fuera de las células junto con la incorporación de Na^+ y K^+ aumenta la carga iónica celular. Esto parece activar los elementos de respuesta osmótica en los genes que regulan la actividad de la aldosa reductasa y los transportadores de betaína e inositol^{90,92}.

- La actividad de la aldosa reductasa, enzima que cataliza la formación de inositol a partir de la glucosa, se incrementa^{90,91,93}; este cambio puede acompañarse de una actividad reducida de sorbitol deshidrogenasa, y se disminuye entonces la conversión de sorbitol a fructosa⁹³.
- También existe un aumento de la actividad de cotransportadores de Na^+ -inositol y Na^+ -betaína, cambios que favorecerán la captación celular de estos solutos^{90,94}. Este incremento del transporte parece producirse a través de la membrana basolateral; esto es apropiado, ya que el fluido intersticial (que está en equilibrio con el plasma) parece tener una concentración más elevada de inositol y betaína que en la luz (debido a la reabsorción proximal de muchos de los osmolitos filtrados)⁹⁵.
- La acumulación de la glicerofosocolina (GPC) parece deberse a una degradación reducida (cambio mediado por la disminución de actividad de la enzima GPC: colina fosfodiesterasa)⁹⁶, así como a una síntesis incrementada (a partir de la fosfatidilcolina, la precursora de GPC)⁹⁷.

La concentración total de osmolitos en las células es otro determinante importante de la acumulación de osmolitos. La administración de un inhibidor de la aldosa reductasa, por ejemplo, prevendrá la generación de sorbitol; sin embargo, la respuesta completa a la hiperosmolalidad no está alterada, ya que la reducción de sorbitol se equilibra por

un incremento en otros osmolitos, en particular por el aumento de la captación de betaína⁹⁸.

Si, por otro lado, la osmolalidad intersticial disminuye (como en una sobrecarga de agua), hay una tendencia al movimiento de agua hacia el interior celular, lo que provoca una hinchazón de las células. En este sentido, el volumen celular se mantiene por la reversión de las respuestas anteriores. Se reduce la actividad de la aldosa reductasa⁹³ y el exceso de sorbitol y otros osmolitos se expulsa rápidamente de la célula mediante la expresión de transportadores específicos o canales en la membrana celular^{85,95,99}. La pérdida de iones, particularmente de K^+ y Cl^- , también se produce a través de canales específicos en las membranas luminal y peritubular, respectivamente (véase Fig. 4-2)⁸¹.

MUCOPROTEÍNA DE TAMM-HORSFALL

El segmento ascendente grueso secreta una proteína llamada mucoproteína de Tamm-Horsfall (MPTH) o uromodulina^{100,101}. La MPTH es una proteína de membrana que se localiza principalmente en la superficie luminal de la membrana celular¹⁰².

La función de MPTH no está clara. Puede tener alguna actividad inmunomoduladora^{100,101} y es importante porque representa la matriz de todos los cilindros urinarios¹⁰³. Los cilindros pueden contener sólo la matriz (cilindros hialinos), pueden incluir células degeneradas o proteínas filtradas (cilindros granulares), o células intactas que están presentes en el fluido tubular (cilindros hemáticos, leucocitarios o de células epiteliales)¹⁰⁴.

La MPTH se ha implicado en la patogénesis de la nefropatía por cilindros, una forma de insuficiencia renal asociada al mieloma múltiple, donde unos cilindros densos intratubulares obstruyen el flujo urinario. Sólo algunas cadenas ligeras parecen tener esta propiedad, que parece requerir la coagregación con la MPTH¹⁰⁵.

También se ha propuesto que la MPTH desempeña un papel etiológico en otras situaciones patológicas, como la respuesta inflamatoria en la nefritis intersticial. El daño tubular en este contexto puede producir la liberación de MPTH, que puede atraer a los neutrófilos mediante la unión a receptores específicos en la superficie celular¹⁰⁶.

PROBLEMAS

4-1. Explique los papeles de los siguientes elementos en la producción y mantenimiento de la hipertonicidad del intersticio medular:

- Reabsorción de $ClNa$ en el segmento medular ascendente.
- Acumulación de urea.
- Flujo en los capilares *vasa recta*.

4-2. ¿Cuál es el papel de la reabsorción de $ClNa$ sin agua en el segmento medular ascendente en los siguientes procesos?:

- La excreción de orina concentrada.
- La excreción de orina diluida.

4-3. En algunas especies, la ADH estimula la reabsorción de $ClNa$ en el segmento medular ascendente grueso. ¿Qué efecto tiene esto sobre los siguientes procesos?:

- a) La capacidad de concentración.
- b) La liberación de ClNa fuera del segmento cortical ascendente grueso al túbulo distal.

4-4. Además de los diuréticos osmóticos, existen otros diuréticos que incrementan la excreción de orina mediante la inhibición de la reabsorción activa de ClNa (véase Cap. 17). Cuál sería el probable lugar de acción de un diurético no osmótico si:

- a) Inhibe tanto la concentración como la dilución.
- b) Inhibe la dilución pero no la concentración.

4-5. ¿Cuál es el mecanismo por el que el agua se reabsorbe en el segmento descendente del asa de Henle? Cuánto debería durar este cambio durante:

- a) Una diuresis osmótica.
- b) Una diuresis acuosa debida a diabetes insípida central (ausencia de ADH).

4-6. ¿Qué efecto tendrá una dieta baja en proteínas (la urea es un producto final del metabolismo de las proteínas) en la capacidad de concentración?

BIBLIOGRAFÍA

1. Katz AI. Distribution and function of classes of ATPases along the nephron. *Kidney Int* 29:21, 1986.
2. Farman N, Corthesy-Theulaz I, Bonvalet JP, Rossier BC. Localization of α -isoforms of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ in rat kidney by in situ hybridization. *Am J Physiol* 260:C468, 1991.
3. Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. *Kidney Int* 56:1606, 1999.
4. Xu JC, Lytle C, Zhu TT, et al. Molecular cloning and functional expression of the bumetanide-sensitive Na-K-Cl cotransporter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:2201, 1994.
5. Haas M. The Na-K-Cl cotransporters. *Am J Physiol* 267:C869, 1994.
6. Molony DA, Reeves WB, Andreoli TB. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ cotransport and the thick ascending limb. *Kidney Int* 36:418, 1989.
7. Lapointe J-Y, Bell PD, Cardinal J. Direct evidence for apical $\text{Na}^+ : \text{Cl}^- : \text{K}^+$ cotransport in macula densa cells. *Am J Physiol* 258:F1466, 1990.
8. Greger R, Velazquez H. The cortical thick ascending limb and early distal convoluted tubule in the urine concentrating mechanism. *Kidney Int* 31:590, 1987.
9. Obermuller N, Kunchaparty S, Ellison DH, Bachmann S. Expression of the Na-K-2Cl cotransporter by macula densa and thick ascending limb cells of rat and rabbit nephron. *J Clin Invest* 98:635, 1996.
10. Gamba G, Miyanosita A, Lombardi M, et al. Molecular cloning, primary structure, and characterization of two members of the mammalian electroneutral sodium-(potassium)-chloride cotransporter family expressed in kidney. *J Biol Chem* 269:17713, 1994.
11. Simon DB, Karet FE, Handam JB, et al. Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 13:183, 1996.
12. Winters CJ, Reeves WB, Andreoli TE. Cl^- channels in basolateral renal medullary vesicles. VIII. Partial purification and functional reconstitution of basolateral mTAL Cl^- channels. *Kidney Int* 45:803, 1994.
13. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB , cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 17:171, 1997.
14. Wang W, White S, Geibel J, Giebisch G. A potassium channel in the apical membrane of rabbit thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 248:F244, 1990.
15. Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. *Kidney Int* 56:1606, 1999.

16. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K^+ channel, ROMK. *Nat Genet* 14:152, 1996.
17. Quamme GA. Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. *Kidney Int* 52:1180, 1997.
18. Friedman PA. Basal and hormone-activated calcium absorption in mouse renal thick ascending limbs. *Am J Physiol* 254:F62, 1988.
19. Capasso G, Unwin R, Agulian S, Giebisch G. Bicarbonate transport along the loop of Henle. I. Microperfusion studies of load and inhibitor sensitivity. *J Clin Invest* 88:430, 1991.
20. Good DW. Adaptation of HCO_3^- and NH_4^+ transport in rat MTAL: Effects of chronic metabolic acidosis and Na^+ intake. *Am J Physiol* 258:F1345, 1990.
21. Capasso G, Unwin R, Ciani F, et al. Bicarbonate transport along the loop of Henle. II. Effects of acid-base, dietary, and neurohumoral determinants. *J Clin Invest* 94:830, 1994.
22. DuBose TD Jr, Good DW, Hamm LL, Wall SM. Ammonium transport in the kidney: New physiological concepts and their clinical applications. *J Am Soc Nephrol* 1:1193, 1991.
23. Garvin JL, Burg MB, Knepper MA. Active NH_4^+ reabsorption by the medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 255:F57, 1988.
24. Amlal H, Legoff C, Vernimmen C, et al. $Na^{(+)}-K^+(NH_4^+)-2Cl^-$ cotransport in medullary thick ascending limb: Control by PKA, PKC, and 20-HETE. *Am J Physiol* 271:C455, 1996.
25. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: Implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 50:2129, 1996.
26. Riccardi D, Lee WS, Lee K, et al. Localization of the extracellular Ca^{2+} -sensing receptor and PTH/PTHrP receptor in rat kidney. *Am J Physiol* 271:F951, 1996.
27. Wang WH, Lu M, Hebert SC. Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular Ca^{2+} -induced inhibition of apical K^+ channels in the TAL. *Am J Physiol* 271:C103, 1996.
28. Chamberlin ME, LeFurgey A, Mandel LJ. Suspension of medullary thick ascending limb tubules from the rabbit kidney. *Am J Physiol* 247:F955, 1984.
29. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: A new perspective. *Kidney Int* 26:375, 1984.
30. Carroll MA, Schwartzman M, Baba M, et al. Renal cytochrome P-450-related arachidonate metabolism in rabbit aortic coarctation. *Am J Physiol* 255:F151, 1988.
31. Escalante B, Erlj D, Falck JR, McGiff JC. Effect of cytochrome P450 arachidonate metabolites on ion transport in rabbit kidney loop of Henle. *Science* 251:799, 1991.
32. Beach RE, Good DW. Effects of adenosine on ion transport in rat medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 263:F482, 1992.
33. Wright FS. Flow-dependent transport processes: Filtration, absorption, secretion. *Am J Physiol* 243:F1, 1982.
34. Reeves WB, et al. Diluting power of thick limbs of Henle. III. Modulation of in vitro diluting power. *Am J Physiol* 255:F1145, 1988.
35. de Rouffignac C, Di Stefano A, Wittner M, et al. Consequences of differential effects of ADH and other peptide hormones on thick ascending limb of mammalian kidney. *Am J Physiol* 260:R1023, 1991.
36. Di Stefano A, Greger R, de Rouffignac C, Wittner M. Active NaCl transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of the mouse does not require the presence of bicarbonate. *Pflügers Arch* 420:290, 1992.
37. Bapty BW, Dai LJ, Ritchie G, et al. Extracellular Mg^{2+} - and Ca^{2+} -sensing in mouse distal convoluted tubule cells. *Kidney Int* 53:583, 1998.
38. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of a calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 90:749, 1992.
39. Jamison RL, Maffly RH. The urinary concentrating mechanism. *N Engl J Med* 295:1059, 1976.
40. Sands JM, Kokko JP. Current concepts of the countercurrent multiplication system. *Kidney Int* 57(suppl): S93, 1996.

41. Wexler AS, Kalaba RE, Marsh DJ. Three-dimensional anatomy and renal concentrating mechanisms. I. Modeling results. *Am J Physiol* 260:F368, 1991.
42. Chou CL, Nielsen S, Knepper MA. Structural functional correlation in chinchilla long loop of Henle thin limbs: A novel papillary subsegment. *Am J Physiol* 265:F863, 1993.
43. Nielsen S, Pallone T, Smith BL, et al. Aquaporin-1 water channels in short and long loop descending thin limbs and in descending vasa recta in rat kidney. *Am J Physiol* 268:F1023, 1995.
44. Chou CL, Knepper MA, van Hoek AN, et al. Reduced water permeability and altered ultrastructure in thin descending limb of Henle in aquaporin-1 null mice. *J Clin Invest* 103:491, 1999.
45. Nielsen S, Kwon T-H, Christensen BM, et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 10:647, 1999.
46. Molony DA, Reeves WB, Hebert SC, Andreoli TE. ADH increases apical Na^+ , K^+ , 2Cl^- entry into mouse medullary thick ascending limbs of Henle. *Am J Physiol* 252:F177, 1987.
47. Kim GH, Ecelbarger CA, Mitchell C, et al. Vasopressin increases Na-K-2Cl cotransporter expression in thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 276:F96, 1999.
48. Morel F, Imbert-Teboul M, Chabardes D. Receptors to vasopressin and other hormones in the mammalian kidney. *Kidney Int* 31:512, 1987.
49. Kokko JP. The role of the collecting duct in urinary concentration. *Kidney Int* 31:606, 1987.
50. Sands JM, Nonoguchi H, Knepper MA. Vasopressin effects on urea and H_2O transport in inner medullary collecting duct subsegments. *Am J Physiol* 253:F823, 1987.
51. Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirement for human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 264:92, 1994.
52. Gottschalk CW, Mylle M. Micropuncture study of the mammalian urinary concentrating mechanism: Evidence for the countercurrent hypothesis. *Am J Physiol* 196:927, 1959.
53. Woodhall PB, Tisher CC. Response of the distal tubule and cortical collecting duct to vasopressin in the rat. *J Clin Invest* 52:3095, 1973.
54. Imai M. The connecting tubule: A functional subdivision of the rabbit distal nephron segments. *Kidney Int* 15:346, 1979.
55. Knepper MA, Roch-Ramel F. Pathways of urea transport in the mammalian kidney. *Kidney Int* 31:629, 1987.
56. You G, Smith CP, Kanai Y, et al. Cloning and expression of the vasopressin-regulated urea transporter. *Nature* 365:844, 1993.
57. Shayakul C, Steel A, Hediger MA. Molecular cloning and characterization of the vasopressin-regulated urea transporter of rat kidney collecting ducts. *J Clin Invest* 98:2580, 1996.
58. Knepper MA, Star RA. The vasopressin-regulated urea transporter in rat inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 259:F393, 1990.
59. Nielsen S, Knepper MA. Vasopressin activates collecting duct urea transporters and water channels by distinct physical processes. *Am J Physiol* 265:F204, 1993.
60. Sands JM, Schrader DC. An independent effect of osmolality on urea transport in rat terminal inner medullary collecting ducts. *J Clin Invest* 88:137, 1991.
61. Lassiter W, Mylle M, Gottschalk CW. Net transtubular movement of water and urea in saline diuresis. *Am J Physiol* 206:669, 1964.
62. Levitin H, Goodman A, Pigeon G, Epstein FH. Composition of the renal medulla during water diuresis. *J Clin Invest* 41:1145, 1962.
63. Harrington AR, Valtin H. Impaired urinary concentration after vasopressin and its gradual correction in hypothalamic diabetes insipidus. *J Clin Invest* 47:502, 1968.
64. Miller M, Kalkos T, Moses AM, et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 73:721, 1970.
65. Epstein FH, Kleeman CR, Hendrikx A. The influence of bodily hydration on the renal concentrating process. *J Clin Invest* 36:629, 1957.
66. Kondo Y, Abe K, Igarashi Y, et al. Direct evidence for the absence of active Na^+ reabsorption in hamster ascending thin limb of Henle's loop. *J Clin Invest* 91:5, 1993.

67. Stephenson JL, Zhang Y, Tewarson R. Electrolyte, urea, and water transport in a two-nephron central core model of the renal medulla. *Am J Physiol* 257:F399, 1989.
68. Koyama S, Yoshitomi K, Imai M. Effect of protamine on ion conductance of ascending thin limb of Henle's loop from hamsters. *Am J Physiol* 261:F593, 1991.
69. Matsumura Y, Uchida S, Kondo Y, et al. Overt nephrogenic diabetes insidipus in mice lacking the CLC-K1 chloride channel. *Nat Genet* 21:95, 1999.
70. Zimmerhackl BL, Robertson CR, Jamison RL. The medullary microcirculation. *Kidney Int* 31:641, 1987.
71. Sanjana VM, Johnston PA, Deen WM, et al. Hydraulic and oncotic pressure measurements in inner medulla of mammalian kidney. *Am J Physiol* 228:1921, 1975.
72. Zimmerhackl B, Robertson CR, Jamison RL. Fluid uptake in the renal papilla by vasa recta estimated by two methods simultaneously. *Am J Physiol* 248:F347, 1985.
73. Pallone TL. Effect of sodium chloride gradients on water flux in rat descending vasa recta. *J Clin Invest* 87:12, 1991.
74. Chou S-Y, Porush JG, Faubert PF. Renal medullary circulation: Hormonal control. *Kidney Int* 37:1, 1990.
75. Thurau K. Renal hemodynamics. *Am J Med* 36:698, 1964.
76. Goldberg M, Ramirez MA. Effects of saline and mannitol diuresis on the renal concentrating mechanism in dogs: Alterations in renal tissue solutes and water. *Clin Sci* 32:475, 1967.
77. Seely JF, Dirks JH. Micropuncture study of hypertonic mannitol diuresis in the proximal and distal tubule of the dog kidney. *J Clin Invest* 48:2330, 1969.
78. Berliner RW, Davidson DG. Production of hypertonic urine in the absence of pituitary anti-diuretic hormone. *J Clin Invest* 36:1416, 1957.
79. Valtin HV, Edwards BR. GFR and the concentration of urine in the absence of vasopressin: Berliner-Davidson re-explored. *Kidney Int* 31:634, 1987.
80. Parker JC. In defense of cell volume. *Am J Physiol* 265:C1191, 1993.
81. Sun AM, Saltzberg SN, Kikeri D, Herbert SC. Mechanisms of cell volume regulation by the mouse thick ascending limb of Henle. *Kidney Int* 38:1019, 1990.
82. Blumenfeld JD, Grossman EB, Sun AM, Hebert SC. Sodium-coupled ion cotransport and the volume regulatory increase response. *Kidney Int* 36:434, 1989.
83. Sun A, Hebert SC. Rapid hypertonic cell volume regulation in the perfused inner medullary collecting duct. *Kidney Int* 36:831, 1989.
84. Murillo-Carretero MI, Ilundain AA, Echevarria M. Regulation of aquaporin mRNA expression in rat kidney by water intake. *J Am Soc Nephrol* 10:696, 1999.
85. Garcia-Perez A, Burg MB. Importance of organic osmolytes for osmoregulation by renal medullary cells. *Hypertension* 16:595, 1990.
86. Chamberlin ME, Strange K. Anisotonic cell volume regulation: A comparative view. *Am J Physiol* 257:C159, 1989.
87. Yancey PH, Burg MB. Distribution of major organic osmolytes in rabbit kidney in diuresis and antidiuresis. *Am J Physiol* 257:F602, 1989.
88. Yamauchi A, Miyai A, Shimada S, et al. Localization and rapid regulation of Na⁺/myo-inositol cotransporter in rat kidney. *J Clin Invest* 96:1195, 1995.
89. Nakanishi T, Uyama O, Sugita M. Osmotically regulated taurine content in rat renal inner medulla. *Am J Physiol* 261:F957, 1991.
90. Burg MB. Molecular basis of osmotic regulation. *Am J Physiol* 268:F983, 1995.
91. Uchida S, Garcia-Perez A, Murphy H, Burg M. Signal for induction of aldose reductase in renal medullary cells by high external NaCl. *Am J Physiol* 256:C614, 1989.
92. Ferraris J, Williams CK, Jung K-Y, et al. ORE, a eukaryotic minimal essential osmotic response element: The aldose reductase gene in hyperosmotic stress. *J Biol Chem* 271:18318, 1996.
93. Sands JM, Schroder DC. Coordinated response of renal medullary enzymes regulating net sorbitol production in diuresis and antidiuresis. *J Am Soc Nephrol* 1:58, 1990.
94. Mockel GW, Lai LW, Guder WG, et al. Kinetics and osmoregulation of Na⁺- and Cl⁻-dependent betaine transporter in rat renal medulla. *Am J Physiol* 272:F100, 1997.

95. Yamauchi A, Kwon HM, Uchida S, et al. Myo-inositol and betaine transporters regulated by tonicity are basolateral in MDCK cells. *Am J Physiol* 261:F197, 1991.
96. Zablocki K, Miller SPF, Garcia-Perez A, Murg MB. Accumulation of glycerophosphocholine (GPC) by renal cells: Osmotic regulation of GPC:choline phosphodiesterase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:7820, 1991.
97. Kwon E, Jung K, Edsall L, et al. Osmotic regulation of synthesis of glycerophosphocholine from phosphatidylcholine in MDCK cells. *Am J Physiol* 268:C402, 1995.
98. Moriyama T, Garcia-Perez A, Olson AD, Burg MB. Intracellular betaine substitutes for sorbitol in protecting renal medullary cells from hypertonicity. *Am J Physiol* 260:F494, 1991.
99. Siebens AW, Spring KR. A novel sorbitol transport mechanism in cultured renal papillary epithelial cells. *Am J Physiol* 257:F937, 1989.
100. Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall mucoprotein—uromodulin (1950–1990). *Kidney Int* 37:1395, 1990.
101. Hession C, Decker JM, Sherblom AP. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): A renal ligand for lymphokines. *Science* 237:1479, 1987.
102. Malagolini N, Cavallone D, Serafini-Cessi F. Intracellular transport, cell-surface exposure and release of recombinant Tamm-Horsfall glycoprotein. *Kidney Int* 52:1340, 1997.
103. Rutecki GJ, Goldsmith C, Schreiner GE. Characterization of proteins in urinary casts: Fluorescent antibody identification of Tamm-Horsfall mucoprotein in matrix and serum proteins in granules. *N Engl J Med* 284:1049, 1971.
104. Rose BD. *Pathophysiology of Renal Disease*, 2d ed. McGraw-Hill, New York, 1987, p. 82.
105. Huang ZQ, Sanders PW. Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest* 99:732, 1997.
106. Thomas DB, Davies M, Peters JR, Williams JD. Tamm Horsfall protein binds to a single class of carbohydrate specific receptors on human neutrophils. *Kidney Int* 44:423, 1993.

Funciones de la nefrona distal

INTRODUCCIÓN

La nefrona distal comienza en la mácula densa al final del segmento cortical ascendente grueso, y consta de cuatro segmentos, cada uno de los cuales tiene uno o más tipos celulares: el túbulo distal, el segmento conector (previamente considerado como parte del anterior túbulo distal), el túbulo colector cortical y el túbulo colector medular (véase Fig. 1-3). Estos segmentos realizan diferentes funciones y pueden diferenciarse tanto por su apariencia histológica como por su respuesta a las hormonas (Tabla 5-1)¹⁻⁴.

La nefrona distal, en particular los túbulos colectores, es el lugar donde se realizan los *cambios cualitativos finales en la excreción urinaria*. Por tanto, la concentración máxima de la orina, la secreción de potasio (que representa la mayoría de la excreción urinaria de potasio), la completa acidificación de la orina y la conservación de sodio se producen en los túbulos colectores. Como ejemplo, la concentración de Na^+ es de alrededor de 75 mEq/L en el fluido que deja el asa de Henle, pero puede reducirse de forma apropiada a menos de 1 mEq/L al final del túbulo colector medular en situaciones de depleción de volumen.

Esta caída del gradiente de concentración entre el fluido tubular y el plasma puede mantenerse, ya que la nefrona distal es relativamente impermeable al movimiento pasivo transcelular o paracelular de agua (en ausencia de hormona antidiurética) y de Na^+ . Como consecuencia, el gradiente generado por el transporte de Na^+ se disipa poco por difusión pasiva retrógrada desde el plasma al fluido tubular. Esta impermeabilidad al Na^+ y al movimiento de agua está probablemente relacionada con el grosor de las uniones estrechas vistas por microscopía electrónica, que se componen de más de ocho capas en la nefrona distal⁵. En comparación, el túbulo proximal es un epitelio muy permeable, con una sola capa demostrable por microscopía electrónica⁵. Como resultado, la concentración de Na^+ del fluido tubular proximal normalmente no desciende por debajo de la del plasma, ya que puede haber flujo retrógrado de Na^+ bajo este gradiente de concentración a través de las uniones estrechas (véase Cap. 3).

Tabla 5-1. Respuesta hormonal en los segmentos de la nefrona distal

| | Hormona antidiurética | Aldosterona | Hormona paratiroidea | Calcitriol | Péptido atrial natriurético |
|--------------------------|--------------------------|-------------|-------------------------|------------|-----------------------------------|
| Túbulo colector distal | 0 | 0 | + | + | 0 |
| Segmento conector | 0 | + | + | + | 0 |
| Túbulo colector cortical | | | | | |
| Células principales | + | + | ± | ± | 0 |
| Células intercaladas | ? | + | 0 | 0 | 0 |
| Túbulo colector medular | | | | | |
| Externo | + | + | 0 | 0 | 0 |
| Interno | + | + | 0 | 0 | + |

Aunque los túbulos colectores pueden generar y mantener gradientes de concentración elevados, su capacidad reabsortiva total se encuentra limitada. En términos de transporte activo de Na^+ , un ejemplo de un nivel más bajo de actividad $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ es el que se presenta en otros segmentos de la nefrona (excepto para los segmentos descendente y ascendente delgado del asa de Henle, donde el transporte es principalmente pasivo)⁶. Como resultado, los túbulos colectores funcionan más eficientemente cuando la cantidad de filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y el asa de Henle, y la eliminación distal se mantiene relativamente constante. Como se describe en los Capítulos 2, 3 y 4, tres procesos intrarrenales minimizan los cambios en la eliminación distal en los sujetos normales:

- La *autorregulación*, que mantiene el índice de filtrado glomerular (IFG) en presencia de variaciones en la presión arterial renal.
- El *balance glomerulotubular*, donde aumenta la reabsorción proximal y del asa si hay una elevación del IFG.
- La *retroalimentación glomerulotubular*, que disminuye el IFG cuando aumenta la carga en la mácula densa.

Estos procesos son importantes, ya que un incremento en la eliminación distal podría sobrepasar la capacidad reabsortiva, lo que produciría pérdidas potencialmente importantes de ClNa y agua.

Este capítulo revisará brevemente las funciones principales de los diferentes tipos celulares en la nefrona distal. En general, la *función celular se correlaciona exactamente con la respuesta hormonal* (Tabla 5-1). Como ejemplos, la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ se producen en las células que reabsorben Na^+ que responden a la aldosterona; la reabsorción de agua se produce principalmente cuando está presente la hormona antidiurética (ADH), y sólo en las células que responden a la ADH; y la reabsorción de calcio se encuentra sólo en aquellas células que responden a la hormona paratiroidea (PTH) y el calcitriol. Además, las células intercaladas en el túbulo colector cortical más las células tubulares en la médula externa secretan principalmente H^+ , una res-

puesta que se ve afectada por los cambios en el pH extracelular, y en menor grado por la aldosterona. El papel de cada uno de estos procesos en el mantenimiento del equilibrio de iones y agua será expuesto en detalle en los Capítulos 8 a 12.

TÚBULO DISTAL

Sodio y agua

El túbulo distal normalmente reabsorbe cerca del 5% del ClNa filtrado⁷. El mecanismo por el que esto parece producirse se describe en la Fig. 5-1. La entrada de Na⁺ en la célula está mediada principalmente por el cotransporte electroneutro de Na⁺-Cl⁻⁸⁻¹⁰. Dos mecanismos contribuyen a esta respuesta: un cotransportador de Na⁺-Cl⁻^{9,11,12}, y, en menor grado, los intercambiadores paralelos de Na⁺-H⁺ y Cl⁻-HCO₃⁻¹³.

Con el cotransportador de Na⁺-Cl⁻, la unión del Na⁺ a su lugar incrementa la afinidad del lugar del Cl⁻ por su ligando; entonces el transportador produce un cambio conformacional que transloca al Na⁺ y al Cl⁻ a través de la membrana apical (o luminal)⁹. La energía para este proceso es, como en otros segmentos de la nefrona, generada por la bomba ATPasa de Na⁺-K⁺. Esta bomba mantiene una baja concentración celular de Na⁺, que facilita la entrada pasiva de ClNa dentro de la célula (véase pág. 75). También crea un potencial celular interno negativo, que es importante para el transporte electrogénico (p. ej., la reabsorción de Na⁺ a través de los canales de Na⁺ en el túbulo colector cortical, véase más adelante), pero no para el transporte electroneutro de ClNa.

Por otro lado, se combinan con intercambiadores paralelos el agua intracelular y el CO₂ para formar iones de H⁺ y HCO₃⁻ (véase Fig. 3-3), que entonces se secretan a la luz en un intercambio con Na⁺ y Cl⁻, respectivamente. El H⁺ secretado y el HCO₃⁻ se combinan en la luz para formar ácido carbónico, que al no tener carga y ser por tanto liposoluble, puede reciclarse dentro de la célula y disociarse en H⁺ y HCO₃⁻ para facilitar la reabsorción posterior de ClNa.

Los mecanismos de entrada en el túbulo distal son diferentes de los del asa de Henle, donde también se necesita de K⁺ para el transportador de Na⁺-K⁺-2Cl⁻ en la membrana apical (véase Fig. 4-2). Esta diferencia tiene algunas implicaciones clínicas, ya que este último transportador es inhibido por diuréticos de asa, como es la furosemida⁷. El cotransportador de Na⁺-Cl⁻ en el túbulo distal, por otro lado, no responde relativamente a los diuréticos de asa, pero disminuye con los diuréticos tipo tiazidas, que producen sus efectos principalmente al reducir la absorción de ClNa en este segmento^{7,8,10,14}. Las mutaciones del gen del cotransportador de Na⁺-Cl⁻ producen el síndrome de Gitelman, un trastorno caracterizado por la hipocaliemia, la alcalosis metabólica y la hipocalciuria, hallazgos similares a los inducidos por el tratamiento crónico con tiazidas¹⁵.

Como en el asa de Henle, la *reabsorción tubular distal de Na⁺ varía directamente con la eliminación de Na⁺*, y participa por tanto en el balance glomerulotubular¹⁶. Por lo tanto, un aumento de la eliminación provoca un aumento proporcional de la reabsorción parcial de Na⁺. Este efecto es independiente de las hormonas como la aldosterona¹⁷ y, como en el asa de Henle, probablemente esté relacionado con cambios en la concentración de

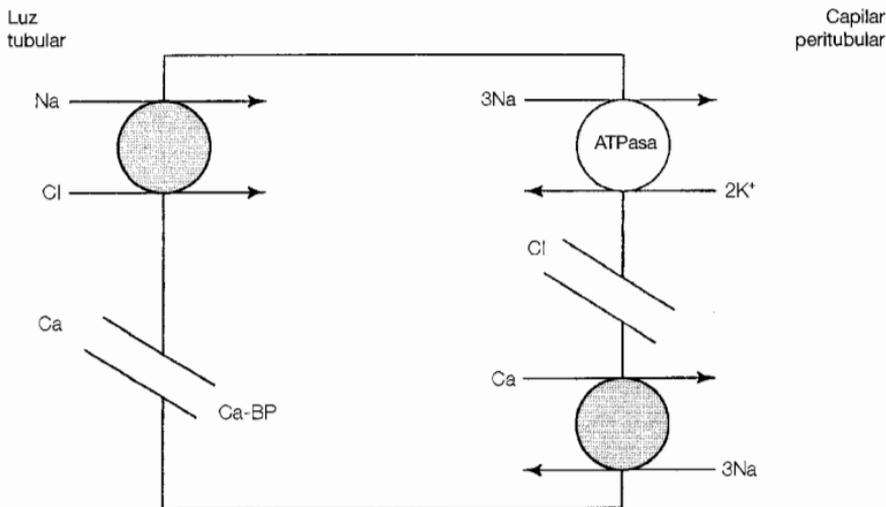


Figura 5-1. Representación esquemática de los mecanismos de reabsorción de cloruro sódico y calcio en el túbulo distal. La entrada del cloruro sódico filtrado en las células está mediada por un cotransportador neutro en la membrana luminal (apical); la energía para este proceso está proporcionada por el gradiente electroquímico favorable para el sodio (baja concentración celular de sodio e interior celular electronegativo). En la membrana basolateral, el sodio reabsorbido se bombea al exterior de la célula por medio de la bomba ATPasa de $\text{Na}^+\text{-K}^+$, mientras que el cloruro reabsorbido sale por un canal de cloruro. Los diuréticos tiacídicos inhiben la reabsorción de cloruro sódico al competir por el lugar del cloruro en el cotransportador apical de $\text{Na}^+\text{-Cl}$. El túbulo distal también es el principal lugar de reabsorción activa de calcio. El calcio entra en la célula por un transportador de calcio que probablemente es un canal de calcio voltaje-dependiente. El calcio reabsorbido se combina con una proteína ligadora de calcio inducida por la vitamina D (Ca-BP), se desplaza a través de la célula y es entonces impulsado hacia fuera en la membrana basolateral por una ATPasa de Ca (mostrada ahora) y, en menor grado, un intercambiador de $3\text{Na}:1\text{Ca}$ que utiliza de nuevo la energía proporcionada por el gradiente de entrada favorable al sodio.

Na^+ en el fluido tubular^{18,19}. Si se libera más Na^+ al túbulo distal, la elevación asociada en la concentración de Na^+ en la luz favorece la entrada continuada pasiva de Na^+ al interior de la célula tubular. La cantidad finalmente está limitada por el gradiente de concentración entre el fluido tubular y el plasma que pueda mantener el túbulo distal. El fluido que entra en el túbulo distal normalmente tiene una concentración de Na^+ en torno a 75 mEq/L; cuando este valor es disminuido aproximadamente a 40 mEq/L por la reabsorción tubular, el transporte posterior de Na^+ cesa principalmente como resultado de la disminución de la unión al cotransportador de $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ y el flujo retrógrado bajo un gradiente de concentración muy favorable a través de las uniones estrechas^{8,9}.

Un ejemplo clínico frecuente de esta dependencia de flujo se produce cuando la eliminación distal se incrementa por el uso de un diurético de asa. En este proceso, la reabsorción tubular distal de Na^+ aumenta sustancialmente^{7,20}, un cambio que se acompaña de una hipertrofia tubular^{19,20} y por un incremento necesario de la actividad de la ATPasa de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ para devolver el Na^+ a la circulación sistémica^{20,21}. Esta adaptación distal

puede, en algunos pacientes edematosos, limitar drásticamente la respuesta natriurética de un diurético de asa. Este problema a menudo puede superarse mediante añadiendo un diurético tiacídico para bloquear el transporte de Na^+ en ambos segmentos (véase pág. 437). Si, por otro lado, la reabsorción distal de Na^+ se disminuye crónicamente por la administración de un diurético tiacídico que inhibe al cotransportador de $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, entonces la capacidad de reabsorción tubular y la actividad de la ATPasa de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ se reducen²².

Estas observaciones sugieren que la concentración celular de Na^+ es un determinante crónico importante para la capacidad de transporte²². Reduciendo la entrada a la célula, y, por tanto, la concentración celular de Na^+ con un diurético tiacídico, se disminuye la capacidad reabsortiva de ClNa , mientras que el aumento de estos parámetros con un diurético de asa incrementa la capacidad de transporte.

Una adaptación tubular similar se produce cuando el ClNa liberado se incrementa de forma crónica mediante una dieta rica en sal²³. Este otro ejemplo muestra que la dependencia de flujo no necesariamente desemboca en cambios apropiados de la excreción de Na^+ . Al mismo tiempo que la reabsorción tubular de Na^+ debe disminuirse para permitir la excreción del exceso de la ingesta, el túbulo distal presenta una tasa elevada de reabsorción de Na^+ . Los túbulos proximal y colector, influidos por la angiotensina II, la aldosterona y el péptido natriurético atrial, son los lugares principales donde la excreción de Na^+ se regula en relación con las necesidades (véase Cap. 8)

En contraste con su papel en la captación de ClNa , el túbulo distal reabsorbe una mínima cantidad de agua. La permeabilidad al agua de este segmento es baja en condiciones normales y parece no incrementarse en presencia de la ADH¹⁷. Como resultado, el túbulo distal contribuye a la dilución urinaria, ya que la reabsorción de ClNa sin agua disminuye la osmolalidad del fluido tubular.

Calcio

La nefrona distal cortical inicial, incluyendo el segmento cortical ascendente grueso así como el túbulo distal y el segmento conector, es el lugar donde se regula activamente la excreción urinaria de Ca^{2+} (Fig. 5-1)²⁴⁻²⁶. Este proceso parece estar regulado principalmente por la hormona paratiroidea y quizá por el calcitriol (que induce la producción de una proteína ligadora de calcio) ambos facilitan la reabsorción de Ca^{2+} ²⁷⁻²⁹. El mecanismo por el que se produce esto se trata en el Capítulo 3 (véase pág. 92).

Cuando la ingesta de calcio se incrementa, parte del exceso de calcio absorbido pasa a la circulación sistémica e incrementa ligeramente la concentración sérica de calcio. Tradicionalmente se pensaba que la supresión de la liberación de PTH con una posterior reducción en la reabsorción tubular distal de calcio era la responsable del incremento posterior de la excreción de calcio. Este cambio puede acentuarse por los efectos de la hipercalcemia sobre el receptor sensible al calcio en la membrana basolateral del segmento ascendente del asa de Henle³⁰.

Una característica de la función tubular distal es que la reabsorción de Ca^{2+} puede diferenciarse de la de Na^+ . La PTH, por ejemplo, facilita la reabsorción de Ca^{2+} en este segmento sin cambios en la de Na^+ , un efecto que está mediado por la activación de la

adenilatociclasa³¹ y puede implicar la entrada facilitada del Ca^{2+} en la luz al interior de las células²⁸.

Esta capacidad para separar la captación tubular distal de Ca^{2+} y de Na^+ puede ser clínicamente importante en el tratamiento de la formación de cálculos de calcio recidivantes debidos a hipercalciuria. Los diuréticos tiazídicos a menudo son beneficiosos en este aspecto, ya que impiden la reabsorción de ClNa pero incrementan la de Ca^{2+} , de esta forma producen la reducción de la excreción de Ca^{2+} deseada³² y una menor frecuencia de formación de nuevos cálculos^{33,34}. La forma en que se produce esto se describe en la pág. 92³².

Hidrógeno y potasio

El túbulo distal puede contribuir a la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- , aunque los túbulos colectores son cuantitativamente mucho más importantes^{35,36}. Parte de la excreción de potasio puede producirse también a ese nivel, sin embargo se desconoce cuál es el significado fisiológico de este fenómeno (véase Cap. 12)^{37,38}.

SEGMENTO CONECTOR

El segmento conector se extiende entre el túbulo distal y la porción inicial del túbulo colector cortical y muestra características de ambos segmentos. Como el túbulo distal, es impermeable al agua, incluso en presencia de ADH. Participa en la reabsorción activa de Ca^{2+} , respondiendo a PTH y calcitriol^{27,39}, y reabsorbe parcialmente Na^+ por un cotransportador de Na^+-Cl^- sensible a tiazidas en la membrana apical (en conejos, pero no aparentemente en ratas)^{22,40,41}. Como el túbulo colector cortical, sin embargo, también reabsorbe Na^+ (mediante un canal de Na^+) y secreta K^+ en respuesta a la aldosterona^{1,41,42}.

TÚBULO COLECTOR CORTICAL

El túbulo colector cortical tiene dos tipos celulares con funciones muy diferentes: células principales (alrededor del 65%) y células intercaladas^{1,43,44}. Los tipos de transporte que se producen en estas células tienen canales de Na^+ y K^+ en la membrana luminal⁴⁵⁻⁴⁷ y, como en todas las células que reabsorben Na^+ , bombas ATPasa de Na^+-K^+ en la membrana basolateral. Sin embargo, las células intercaladas no transportan ClNa , ya que tienen un nivel menor de actividad de la ATPasa de Na^+-K^+ y tienen muy pocos o ningún canal de Na^+ en la membrana apical, que son necesarios para la entrada del Na^+ luminal dentro de la célula^{1,6,46}. Estas células parecen desempeñar un importante papel en la captación de H^+ y HCO_3^- y en la reabsorción de K^+ en estados de depleción de K^+ .

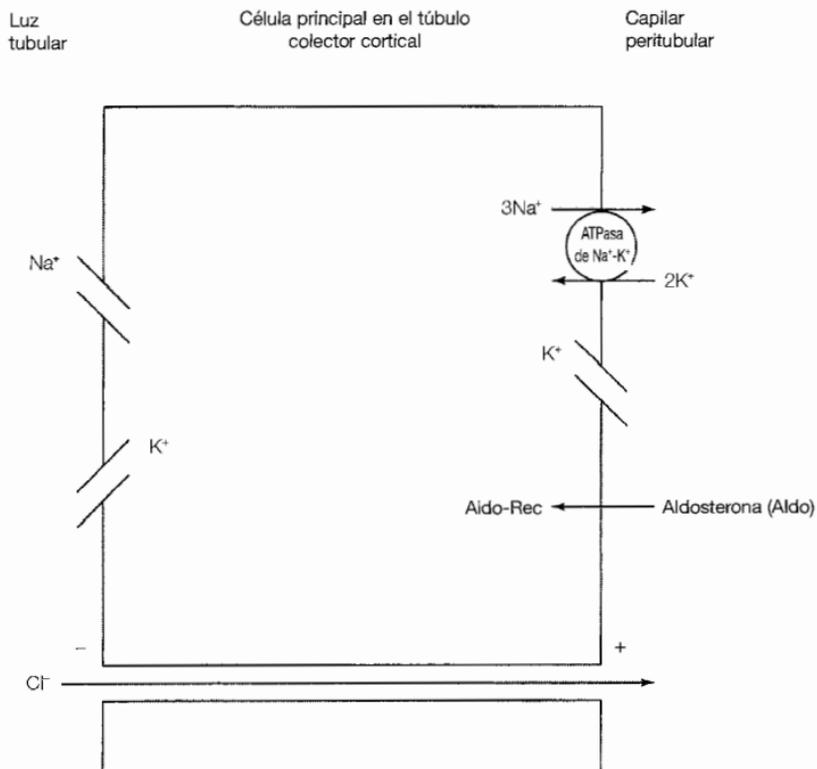


Figura 5-2. Transporte de iones en la célula principal del túbulo colector cortical. El Na^+ luminal entra en la célula a través de un canal de Na^+ en la membrana luminal. Entonces el voltaje negativo en la luz creado por este movimiento de Na^+ facilita la secreción de K^+ o la reabsorción de Cl^- mediante una vía paracelular. Estos procesos están facilitados por la aldosterona (Aldo), que entra en la célula y se combina con el receptor citosólico (Rec). Estas células también pueden reabsorber agua en presencia de ADH.

Células principales

Sodio y potasio. Las células principales contribuyen a la reabsorción neta de Na^+ y son el lugar principal de secreción de K^+ . La entrada de Na^+ luminal dentro de estas células se produce principalmente bajo un gradiente de concentración a través de los canales de Na^+ ion-específicos^{48,49} en la membrana apical^{45,46}.

En comparación con los mecanismos de entrada electroneutros $\text{Na}^+\text{-K}^+ - 2\text{Cl}^-$ y $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ en el segmento ascendente grueso y el túbulo distal, el movimiento a través del canal de Na^+ es electrogénico, y crea una diferencia de potencial negativo en la luz. Es importante considerar porqué debe existir un canal de Na^+ más que un cotransportador en la última parte de los túbulos colectores. Estos segmentos pueden disminuir la con-

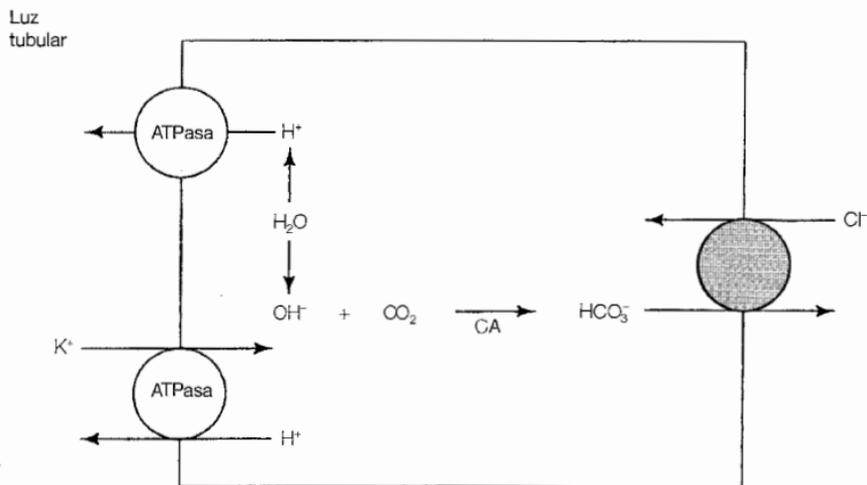


Figura 5-3. Mecanismos de transporte implicados en la secreción de hidrógeno y bicarbonato y en la reabsorción de potasio en las células intercaladas de tipo A en el túbulo colector cortical y en las células del túbulo colector medular. Dentro de la célula el agua se disocia en hidrógeno y aniones hidroxilo. El primero se secreta a la luz por medio de bombas ATPasas de K^+ de la membrana luminal; el cloruro puede ser secretado junto con el hidrógeno para mantener la electroneutralidad. Los aniones hidroxilo en la célula se combinan con el dióxido de carbono para formar bicarbonato en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica (CA). El bicarbonato entonces retorna a la circulación sistémica por intercambiadores de cloruro-bicarbonato en la membrana basolateral. El gradiente de concentración interno favorable para el cloruro (concentraciones plasmática e intersticial mayor que en la célula) proporciona la energía para la reabsorción de bicarbonato. También pueden presentarse en la membrana luminal bombas ATPasa de H^+K^+ , que dan lugar a la secreción de hidrógeno y a la reabsorción de potasio. El número de estas bombas se incrementa con la depleción de potasio; esto sugiere que su función principal es facilitar la conservación de potasio.

centración urinaria de Na^+ a menos de 5 mEq/L en estados de depleción de volumen. Este valor es menor que en las células; entonces, un cotransportador electroneuro que depende de un gradiente de concentración favorable para la entrada de Na^+ no podría trabajar en este sentido. Es la electronegatividad celular (generada sobre todo por la bomba ATPasa de Na^+K^+ y la consiguiente fuga de K^+ al exterior de la célula (véase pág. 92) la que favorece la entrada a la célula; este potencial negativo puede afectar sólo al transporte *electrogénico* de Na^+ .

El potencial negativo relativo de la luz creado por la reabsorción de Na^+ facilita entonces tanto la reabsorción pasiva de Cl^- a través de una vía paracelular (principal ruta de transporte de Cl^- en este segmento)^{43,50} como la secreción de K^+ desde la célula a la luz^{51,52} a través de canales de K^+ sensibles a la aldosterona en la membrana apical⁴⁷.

La reabsorción de Na^+ en este segmento también acentúa la secreción de K^+ por un segundo mecanismo: el transporte del Na^+ reabsorbido del exterior de la célula mediante la bomba ATPasa de Na^+K^+ incrementa la entrada de K^+ a través de la membrana basolateral. El consiguiente aumento en la concentración celular de K^+ y por tanto en la

reserva de K^+ de transporte permite la secreción continua de K^+ , que es el *principal determinante de la excreción urinaria de K^+* (véase Cap. 12).

La aldosterona desempeña un papel crucial en estos procesos de transporte, principalmente por el incremento en el número de canales de Na^+ abiertos en la membrana apical (véase pág. 179)⁵²⁻⁵⁵. Como ejemplo, cambiar de una dieta rica en sodio a una pobre (que se asocia con un aumento en la liberación de aldosterona y reabsorción de Na^+ en el túbulo cortical colector) puede aumentar el número de canales de Na^+ abiertos por célula, desde menos de 100 a casi 3.000⁴⁵.

También hay un incremento posterior en la actividad de la ATPasa de Na^+K^+ y en el número de canales de K^+ lumbales abiertos. Estos cambios pueden, al menos inicialmente, evitarse bloqueando los canales de Na^+ con el diurético amiloride, lo que sugiere que son en parte secundarios al aumento del flujo de Na^+ a través de la célula⁵². Como ejemplo, el incremento en la concentración celular de Na^+ estimula directa y rápidamente la actividad de la ATPasa de Na^+K^+ ⁵⁶. Esta respuesta inicial puede sostenerse por un incremento posterior en la síntesis de la ATPasa de Na^+K^+ mediada por la aldosterona⁵⁷.

Se han descrito dos tipos diferentes de mutaciones en el canal luminal de Na^+ . El primero es una mutación activada en el síndrome de Liddle, trastorno con características clínicas similares a las de un estado con aldosterona elevada: excesiva reabsorción de sodio y secreción de potasio⁵⁸. El segundo es una mutación inactivante en la forma autosómica recesiva del pseudohipoaldosteronismo que produce signos de un estado de depleción de aldosterona: hipercalemia y tendencia a la hipovolemia por la pérdida de Na^+ ⁵⁹.

Los túbulos colectores cortical y medular normalmente reabsorben del 5% al 7% del Na^+ filtrado, y las variaciones en la reabsorción de Na^+ en estos segmentos probablemente sean el *determinante principal de las fluctuaciones inducidas por la dieta en la excreción diaria de Na^+* ^{60,61}. Por ejemplo, una reducción de la ingesta de Na^+ aumenta la liberación de aldosterona por la activación del sistema de renina-angiotensina (véase Cap. 6). Esto provoca un incremento en la reabsorción de Na^+ tanto en el túbulo colector cortical como, en menor grado, en el segmento papilar (o más interno) del túbulo colector medular (véase a continuación)^{43,62}, lo que provoca un descenso apropiado en la excreción de Na^+ . La secuencia opuesta se produce con una sobrecarga de Na^+ cuando la secreción de aldosterona disminuye. La liberación aumentada de péptido natriurético atrial también puede contribuir así a la antidiuresis, en parte al disminuir la reabsorción de Na^+ (mediante una reducción en el número de canales de Na^+ abiertos) en el segmento papilar y quizá en el cortical del túbulo colector (véase Cap. 6)⁶³.

Además de estos efectos de las hormonas reguladoras de Na^+ , la reabsorción de Na^+ en el túbulo colector cortical puede estar también influida por las alteraciones en la liberación de Na^+ , la producción local de prostaglandina E_2 , y quizá por la hormona antidiurética:

- La disminución en la liberación de Na^+ , como puede ocurrir con la depleción de volumen, provoca un incremento en el número de canales de Na^+ abiertos en la membrana apical⁶⁴. Esta respuesta parece estar mediada por una caída inicial en la concentración de Na^+ (debida a un descenso en la liberación) y una reducción posterior en los niveles celulares de proteína-quinasa C (véase Fig. 6-2). Esta enzi-

ma normalmente disminuye la reabsorción de Na^+ ; una disminución en su actividad se asocia con un mayor número de los canales de Na^+ , en un intento lógico de conservar el volumen para prevenir la pérdida posterior de Na^+ . El papel fisiológico de este efecto está todavía por determinar.

- Mediante la activación del receptor EP1, la prostaglandina E_2 inhibe el transporte de Na^+ en el túbulo colector cortical⁶⁵⁻⁶⁷. Por otro lado, la ADH puede incrementar la reabsorción de Na^+ , quizá mediante la inserción de canales de Na^+ en la membrana apical⁶³. La importancia de estos efectos hormonales en la regulación del equilibrio del Na^+ es incierto, particularmente porque parecen producirse sólo en algunas especies^{53,66}.

Agua. La permeabilidad al agua de la membrana apical de las células principales es relativamente baja en condiciones normales (a diferencia del túbulo proximal, que es altamente permeable, y tiene canales de agua en las membranas apical y basolateral)⁶⁸. Sin embargo, la permeabilidad al agua del túbulo colector puede aumentar sustancialmente por la ADH, que inserta vesículas citosólicas que contienen canales de agua preformados dentro de la membrana apical (véase Cap. 6)⁶⁸⁻⁷¹. Estos canales de agua, denominados acuaporina 2, son diferentes de los del túbulo proximal, llamados acuaporina 1^{68,72}.

El aumento de la permeabilidad al agua de la membrana luminal inducido por la inserción de estos canales de agua permite que el fluido diluido que entra en el túbulo colector cortical (cerca de 100 mOsmol/kg) se equilibre osmóticamente con el intersticio cortical isosmótico. Como se describe en el capítulo anterior, esta reabsorción de agua mediada por la ADH desempeña un papel importante en la concentración urinaria, por la importante disminución del volumen de líquido liberado a la médula hiperosmótica (véase Fig. 4-8).

Con el incremento de la reabsorción de agua inducido por la ADH debería esperarse una disminución en la excreción de K^+ , ya que este último proceso varía directamente con el flujo urinario (véase Cap. 12)⁴². Sin embargo, esto no se produce debido a que el efecto inhibitorio del descenso del flujo se contrarresta por la estimulación directa de la secreción de K^+ por la ADH⁷³. Esta respuesta puede estar mediada por la inserción de nuevos canales de K^+ en la membrana apical^{74,75} o por la estimulación de la reabsorción de Na^+ , que aumentará el gradiente eléctrico favoreciendo la secreción de K^+ ⁷⁶.

Implicaciones clínicas. La terapia con litio puede provocar poliuria y polidipsia en el 20% al 30% de los pacientes⁷⁷. Este efecto tóxico se debe a una interferencia con la capacidad de la ADH para incrementar la permeabilidad al agua de los túbulos colectores y reduciendo, por tanto, la reabsorción de agua (véase Cap. 24). Para que se produzca este problema, el litio filtrado debe conseguir primero acceder a las células del túbulo colector, aparentemente mediante la entrada a la célula a través de los canales de Na^+ de la membrana apical. Esta observación tiene importancia clínica, ya que el bloqueo de estos canales por el diurético ahorrador de potasio amiloride puede minimizar la severidad y posiblemente prevenir el desarrollo de este defecto en la concentración urinaria⁷⁸.

Células intercaladas

Hidrógeno y bicarbonato. Las células intercaladas están implicadas principalmente en la regulación del equilibrio ácido-base independiente de Na^+ ^{1,35,79,80}. Como se describe en la Figura 5-3, el agua y el dióxido de carbono intracelulares puede en presencia de la anhidrasa carbónica, dar lugar a la formación de iones de H^+ y HCO_3^- . El primero se secreta a la luz por una bomba ATPasa de H^+ ⁸¹ o una bomba ATP asa de H^+-K^+ ⁸², mientras que el segundo vuelve a la circulación sistémica a través de la membrana basolateral por un intercambiador de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ^{79,83}. El intercambiador de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ es estructuralmente semejante, pero no idéntico, al intercambiador con banda 3 de los hematíes. El intercambiador de bicarbonato es el producto de la transcripción iniciada en la *localización específica* del riñón del gen AE1. Las mutaciones de este gen pueden impedir la acidificación de la orina y producir un cuadro de acidosis renal tubular distal (véase más adelante)⁸⁴.

El efecto final de estos procesos es la pérdida de iones en la orina y la elevación de la concentración de bicarbonato en el plasma. Este proceso se activa de forma apropiada por la acidemia, ya que los cambios urinarios consiguientes provocarán un incremento del pH extracelular por encima de lo normal (véase Cap. 11)⁸⁵.

La aldosterona parece contribuir a este proceso mediante la intensificación de la bomba ATPasa de H^+-K^+ ⁸⁶. En sujetos normales, este efecto es probablemente permisible, ya que hay una pequeña evidencia de que los cambios en el equilibrio ácido-base alteran la liberación de aldosterona. Sin embargo, los cambios en la secreción de aldosterona pueden afectar al equilibrio ácido-base. Los estados patológicos asociados con hiperaldosteronismo habitualmente producen un incremento en la pérdida urinaria de H^+ y alcalosis metabólica, mientras que el hipoaldosteronismo frecuentemente se asocia con retención de H^+ y acidosis metabólica (véase págs. 846 y 900).

Las necesidades homeostáticas son inversas a la carga alcalina. En este sentido, se requiere la pérdida de HCO_3^- en la orina. Aunque esto puede llevarse a cabo reabsorbiendo menos cantidad del HCO_3^- filtrado en las nefronas proximal y distal, el túbulo colector cortical contribuye a este proceso mediante la secreción de HCO_3^- de la célula a la luz⁸⁷⁻⁸⁹. Esto se realiza mediante la *reversión de la polaridad* de los transportadores, en la Figura 5-3, de una segunda población de células intercaladas, llamadas células intercaladas tipo B, a diferencia de las células intercaladas tipo A, secretoras de hidrógeno (Fig. 5-4)^{87,88}.

En las células intercaladas tipo B, se forman nuevamente los iones H^+ y HCO_3^- dentro de la célula; sin embargo, los iones de H^+ ahora se secretan dentro del capilar peritubular por la bomba ATPasa, que se localiza en la membrana basolateral más que en la apical. Los iones de HCO_3^- , por otro lado, son secretados dentro de la luz por un intercambiador de aniones en la membrana apical. El origen de este transportador es incierto, ya que no parece ser el mismo intercambiador de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ que está presente en la membrana basolateral de las células intercaladas secretoras de H^+ ⁸⁵.

La importancia de estas proteínas en el mantenimiento del equilibrio ácido-base se demuestra al observar que las mutaciones en la bomba ATPasa de H^+ provocan acidosis renal tubular distal, un trastorno caracterizado por la disminución en la secreción ácida⁹⁰. Estos individuos también presentan una sordera neurosensorial, lo que sugie-

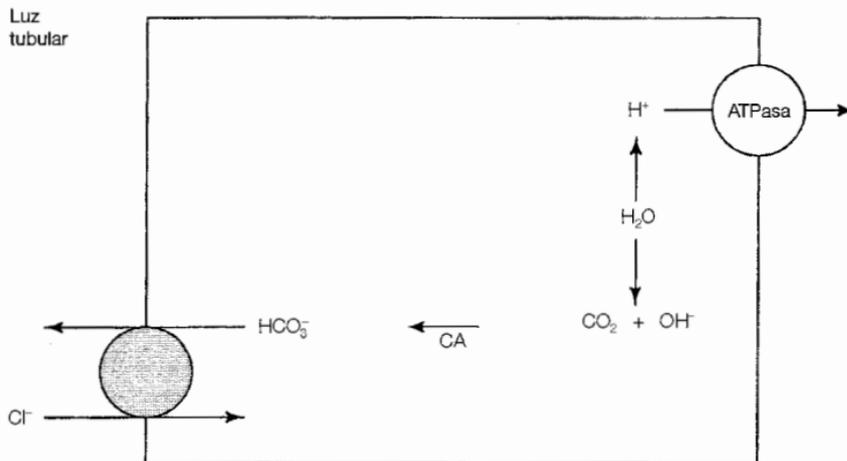


Figura 5-4. Mecanismos de transporte implicados en la secreción de bicarbonato dentro de la luz tubular en las células intercaladas de tipo B del túbulo colector cortical. Dentro de la célula el agua se disocia en hidrógeno y aniones hidroxilo. El primero se secreta a la luz por medio de bombas ATPasas de H^+ de la membrana basolateral. Los aniones hidroxilo en la célula se combinan con el dióxido de carbono para formar bicarbonato en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica (CA). El bicarbonato entonces se secreta a la luz tubular por medio de intercambiadores de cloruro-bicarbonato en la membrana luminal. El gradiente de concentración interno favorable para el cloruro (concentración luminal mayor que en la célula) proporciona la energía para la secreción de bicarbonato.

re que la bomba de protones también mantiene la concentración de H^+ en el oído interno.

Potasio. Aunque el túbulo colector cortical normalmente secreta K^+ , puede haber una *reabsorción completa* en este segmento cuando existe una depleción de K^+ ⁹¹. Este se produce sucede en las células intercaladas tipo A y tipo B, y parece estar mediado por una bomba ATPasa de H^+-K^+ activa en la membrana apical que reabsorbe K^+ y secreta H^+ (Fig. 5-3)^{92,93}. La actividad de este transportador se incrementa con la hipocaliemia, un efecto que puede estar mediado por la reducción asociada en la concentración celular de K^+ . Además del mantenimiento del equilibrio del K^+ , este transportador también contribuye al incremento en la secreción ácida en la acidosis metabólica^{92,94}.

En las células intercaladas de tipo B, la reabsorción de potasio también se encuentra unida a la reabsorción de Cl^- mediante un intercambiador luminal de $Cl^-HCO_3^-$ ⁹³. La actividad conjunta de este intercambiador y la bomba ATPasa de H^+-K^+ puede conllevar a una reabsorción activa de KCl ⁹⁵.

Agua. Las células intercaladas son relativamente impermeables al agua en situación basal y parecen responder mínimamente a la ADH, que afecta fundamentalmente a las células principales adyacentes^{96,97}.

TÚBULO COLECTOR MEDULAR

La diferencia entre los túbulos colectores cortical y medular se hace de forma arbitraria a partir de su localización; el comienzo de los segmentos ascendentes gruesos del asa de Henle es el punto de corte (véase Fig. 1-3). No obstante, esta diferenciación es fisiológicamente apropiada, ya que las células en estos segmentos tienen algunas diferencias importantes en la función y en la respuesta hormonal (Tabla 5-1).

Médula externa

Hidrógeno. La transición entre los túbulos colectores cortical y medular externo no es brusca; como resultado, la porción inicial del segmento medular contiene células que contribuyen a la reabsorción de Na^+ y a la secreción de K^+ , similar a lo que se encuentra en las células corticales *principales*^{43,98}. Sin embargo, la mayoría de las células en el túbulo colector medular externo son comparables a las células *intercaladas* (aunque hay variación según las especies), y están implicadas en la secreción activa de H^+ por las bombas ATPasa de H^+ y ATPasa de H^+-K^+ en la membrana apical (Fig. 5-3)^{94,98,99}. La actividad de estas bombas, que es mucho mayor que en la corteza³⁵, se estimula en parte por la acidemia y por la aldosterona^{86,100}. El resultado final es que este segmento desempeña un papel importante en la acidificación de la orina (p. ej., en la disminución del pH urinario al nivel mínimo) y en la excreción de amonio, mecanismo principal por el que el riñón excreta la carga ácida de la dieta (véase Cap. 11)^{101,102}.

Potasio. Las células medulares externas también son capaces de reabsorber K^+ ¹⁰³, quizá mediante una ATPasa de H^+-K^+ en la membrana apical, semejante a la de las células intercaladas. Esta respuesta puede contribuir a conservar el K^+ en los casos en los que se encuentra deplecionado, y también es esencial en el reciclaje de K^+ en la médula (véase pág. 357)¹⁰³.

Agua. La otra función principal del túbulo colector medular externo es su papel en la concentración urinaria. Este segmento es impermeable al agua en condiciones basales³. Sin embargo, en presencia de ADH la permeabilidad al agua aumenta de forma marcada debido a la inserción de canales de agua acuaporina 2 en la membrana luminal⁶⁸, lo que permite el equilibrio con el intersticio medular hiperosmótico (véase Cap. 4).

Médula interna

La médula interna se compone de diversos tipos celulares¹⁰⁴: el tercio externo contiene células con funciones similares a las de las células principales e intercaladas en la corteza y la médula externa, mientras que los dos tercios internos contienen un número cada vez menor de células principales y se componen principalmente de distintos tipos celulares que contribuyen a la reabsorción de Na^+ y a la concentración de la orina^{1,105,106}, pero desempeñan un papel de menor importancia en la acidificación de la orina¹⁰⁷.

Sodio. La entrada de Na^+ en las células medulares internas se produce principalmente a través de un canal catión-selectivo sensible al amiloride¹⁰⁸⁻¹¹⁰. El potencial negativo en la luz creado por este movimiento del Na^+ puede facilitar la reabsorción pasiva de Cl^- por una vía paracelular, similar a la del túbulo colector cortical (véase Fig. 5-2).

Los factores que estimulan este proceso reabsortivo no se conocen totalmente, pero se sabe que la aldosterona contribuye en la reabsorción^{43,62,106,108}. El efecto final es que la concentración urinaria de Na^+ puede reducirse a 5 mEq/L o incluso menos cuando hay una depleción de volumen, situación que produce un aumento en la liberación de aldosterona. Como se ha mencionado al principio de este Capítulo, en esta situación no puede haber una entrada pasiva de Na^+ al interior de las células por un gradiente de concentración, ya que ahora la luz tiene una concentración de Na^+ más baja que en el interior celular. El interior celular negativo proporciona el gradiente eléctrico que facilita el paso de Na^+ al interior celular.

En contraste, la reabsorción de Na^+ en la médula interna disminuye con la expansión de volumen, una respuesta que puede estar mediada tanto por la reducción de aldosterona como por el aumento de la liberación de péptido natriurético atrial. Esta última hormona activa la guanilatociclasa, y conduce a una producción de guanosina monofosfato cíclico (GMP); este compuesto parece disminuir la reabsorción de Na^+ disminuyendo el número de canales de Na^+ abiertos en la membrana apical¹¹¹⁻¹¹³.

Agua. El túbulo colector medular interno desempeña un papel importante en la reabsorción de agua y en la excreción de orina concentrada. Como en otros aspectos del túbulo colector medular, la permeabilidad al agua en el segmento medular interno se incrementa por la ADH, lo que permite el equilibrio con el intersticio medular hiperosmótico³.

Sin embargo, hay una diferencia importante en la respuesta que se encuentra en la corteza y en la médula externa. Estos últimos segmentos son impermeables a la urea, tanto en condiciones basales como en presencia de ADH. La médula interna, por otro lado, tiene una permeabilidad a la urea relativamente elevada, que está mediada por transportadores específicos de urea en la membrana basolateral y, en menor grado, en la membrana apical^{114,115}. Además, la permeabilidad total de urea se incrementa aproximadamente cuatro veces por la ADH, principalmente por el incremento en el número de transportadores luminales^{114,116}. Estas características permiten a la urea acumularse en el intersticio medular, donde se produce casi la mitad del soluto intersticial y por tanto limita la pérdida urinaria de agua contribuyendo a la excreción de una orina concentrada al máximo (véase Fig. 4-10).

Potasio. El túbulo colector medular interno puede contribuir al mantenimiento del equilibrio del K^+ . Habitualmente este segmento reabsorbe K^+ ; esto se produce sobre todo cuando existe una depleción de K^+ . Por otro lado, se puede secretar K^+ tras una sobrecarga de este ion¹⁰⁶. Parece ser que la secreción tubular se produce a través de los canales catión-selectivos en la membrana apical¹⁰⁹. Estos canales también tienen un papel limitando el grado de conservación máxima de K^+ . En los sujetos con depleción de K^+ sólo pueden disminuir la concentración urinaria de K^+ a un mínimo de 5 mEq/L a 15 mEq/L; puede evitarse un nivel luminal de K^+ más bajo mediante la pérdida pasiva de K^+ al exterior de estas células a través de estos canales.

Hidrógeno. Las células de la médula interna secretan hidrogeniones^{107,117}, una respuesta que se intensifica por estímulos similares a los de otras células secretoras de ácidos en el túbulo colector: acidemia y aldosterona¹⁰⁷.

Regulación del volumen celular. Además de sus funciones de transporte, las células del túbulo colector de la médula interna (así como las del segmento ascendente grueso) deben mantener su volumen celular constante según la presión osmótica permanentemente cambiante en el intersticio. La restricción de líquidos, por ejemplo, aumenta secuencialmente los niveles de ADH, incrementa la osmolalidad intersticial, y produce una contracción celular mediante el movimiento osmótico de agua al exterior de las células a través de la membrana basolateral permeable al agua, que contiene canales de acuaporina 3 y acuaporina 4¹¹⁸. Por otro lado, la carga de líquido producirá unos cambios opuestos, lo que provocará la dilatación celular.

A pesar de su comportamiento cambiante, las células tubulares son capaces de mantener su volumen mediante la alteración de la concentración tanto de iones (sodio y potasio) como de solutos orgánicos (denominados osmolitos), que tienen la ventaja de no interferir con la función proteica¹¹⁹. Estos procesos se revisan en la pág. 135.

PELVIS RENAL, URÉTERES Y VEJIGA

Pueden surgir modificaciones menos importantes en la composición de la orina después de abandonar los túbulos. La pelvis renal es moderadamente permeable a la urea y al agua. Como resultado, la urea puede salir y el agua entrar en la pelvis desde la médula interna^{120,121}. Pueden producirse cambios parecidos como mucho en un 7% al 15% en la composición en los uréteres y en la vejiga, en particular en situaciones de bajo flujo donde el tiempo de contacto es largo^{122, 123}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Madsen KM, Tisher CC. Structural-functional relationships along the distal nephron. *Am J Physiol* 250:F1, 1986.
2. Imai M, Nakamura R. Function of distal convoluted and connecting tubules studied by isolated nephron fragments. *Kidney Int* 22:465, 1982.
3. Kokko JP. The role of the collecting duct in urinary concentration. *Kidney Int* 31:606, 1987.
4. Morel F, Imbert-Teboul M, Chabardes D. Receptors to vasopressin and other hormones in the mammalian kidney. *Kidney Int* 32:512, 1987.
5. Gumbiner B. Structure, biochemistry, and assembly of tight junctions. *Am J Physiol* 253:C749, 1987.
6. Katz AI. Distribution and function of classes of ATPases along the nephron. *Kidney Int* 29:21, 1986.
7. Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giebisch G. Tubular action of diuretics: Distal effects on electrolyte transport and acidification. *Kidney Int* 28:477, 1985.
8. Stokes JB. Electroneutral NaCl transport in the distal tubule. *Kidney Int* 36:427, 1989.

9. Gamba G, Saltzberg SN, Lombardi M, et al. Primary structure and functional expression of a cDNA encoding the thiazide-sensitive electroneutral sodium-chloride cotransporter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:2749, 1993.
10. Stanton BA. Cellular actions of thiazide diuretics in the distal tubule. *J Am Soc Nephrol* 1:836, 1990.
11. Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. *Kidney Int* 56:1606, 1999.
12. Gamba G, Miyanosita A, Lombardi M, et al. Molecular cloning, primary structure, and characterization of two members of the mammalian electroneutral sodium-(potassium)-chloride cotransporter family expressed in kidney. *J Biol Chem* 269:17713, 1994.
13. Stanton BA. Electroneutral NaCl transport by distal tubule: Evidence for $\text{Na}^+/\text{H}^+-\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchange. *Am J Physiol* 254:F80, 1988.
14. Bachman S, Velazquez H, Obermuller N, et al. Expression of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter by rabbit distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 96:2510, 1995.
15. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 12:24, 1996.
16. Kunau RT Jr, Webb HL, Borman SC. Characteristics of sodium reabsorption in the loop of Henle and distal tubule. *Am J Physiol* 227:1181, 1974.
17. Gross JB, Imai M, Kokko JP. A functional comparison of the cortical collecting tubule and the distal convoluted tubule. *J Clin Invest* 55:1284, 1975.
18. Wright FS. Flow-dependent transport processes: Filtration, absorption, secretion. *Am J Physiol* 243:F1, 1982.
19. Stanton BA, Kaissling B. Regulation of renal ion transport and cell growth by sodium. *Am J Physiol* 257:F1, 1989.
20. Ellison DH, Velasquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. *J Clin Invest* 83:113, 1989.
21. Scherzer P, Wald H, Popovtzer MM. Enhanced glomerular filtration and $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ with furosemide administration. *Am J Physiol* 252:F910, 1987.
22. Morsing P, Velazques H, Wright FS, Ellison DH. Adaptation of distal convoluted tubule of rats. II. Effects of chronic thiazide infusion. *Am J Physiol* 261:F137, 1991.
23. Shimizu T, Yoshitomi K, Taniguchi J, Imai M. Effect of high NaCl intake on Na^+ and K^+ transport in the rabbit distal convoluted tubule. *Pfluegers Arch* 414:500, 1989.
24. Broner F. Renal calcium transport: Mechanisms and regulation—an overview. *Am J Physiol* 257:F707, 1989.
25. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol* 264:F181, 1993.
26. Poujeol P, Bidet M, Tauc M. Calcium transport in rabbit distal cells. *Kidney Int* 48:1102, 1995.
27. Shimizu T, Yoshitomi K, Nakamura M, Imai M. Effects of PTH, calcitonin, and cAMP on calcium transport in rabbit distal nephron segments. *Am J Physiol* 259:F408, 1992.
28. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 90:749, 1992.
29. Friedman PA, Gesek FA. Vitamin D_3 accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 265:F300, 1993.
30. Herbert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: Implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 50:2129, 1996.
31. Costanzo LS, Windhager EE. Effects of PTH, ADH, and cyclic AMP on distal tubular Ca and Na reabsorption. *Am J Physiol* 239:F478, 1980.
32. Gesek FA, Friedman PA. Mechanism of calcium transport stimulation by chlorothiazide in mouse distal collecting tubule cells. *J Clin Invest* 90:429, 1992.
33. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 327:1141, 1992.

34. Ettinger B, Citrov JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculus recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 139:679, 1988.
35. Levine DZ, Jacobson HR. The regulation of renal acid excretion: New observations from studies of distal nephron segments. *Kidney Int* 29:1099, 1986.
36. Chan YL, Malmic G, Giebisch G. Renal bicarbonate reabsorption in the rat. III. Distal tubule perfusion study of load dependence and bicarbonate permeability. *J Clin Invest* 84:931, 1989.
37. Schnermann J, Steipe B, Briggs JP. In situ studies of distal convoluted tubule in rat: II. Potassium secretion. *Am J Physiol* 252:F970, 1987.
38. Velazquez H, Ellison DH, Wright FS. Chloride-dependent potassium secretion in early and late distal tubules. *Am J Physiol* 253:F555, 1987.
39. Bourdeau JE, Lau K. Regulation of cytosolic free calcium concentration in the rabbit connecting tubule: A calcium-reabsorbing epithelium. *J Lab Clin Med* 119:650, 1992.
40. Shimizu T, Yoshitomi K, Nakamura M, Imai M. Site and mechanism of action of trichloromethazine in rabbit distal nephron segments perfused in vitro. *J Clin Invest* 82:721, 1988.
41. Shimizu T, Nakamura M. Ouabain-induced cell swelling in rabbit connecting tubule: Evidence for a thiazide-sensitive $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter. *Pflugers Arch* 421:314, 1992.
42. Wright FS. Renal potassium handling. *Semin Nephrol* 7:174, 1987.
43. Stokes JB. Sodium and potassium transport by the collecting duct. *Kidney Int* 38:679, 1990.
44. Muto S, Muto S, Giebisch G. Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. *Am J Physiol* 253:F753, 1987.
45. Frindt G, Sackin H, Palmer LG. Whole-cell currents in rat cortical collecting tubule: Low-Na diet increases amiloride-sensitive conductance. *Am J Physiol* 258:F502, 1990.
46. Sauer M, Flemmer A, Thurau K, Beck F-X. Sodium entry in principal and intercalated cells of the isolated perfused cortical collecting duct. *Pflugers Arch* 416:88, 1990.
47. Wong W, Schwab A, Giebisch G. Regulation of small-conductance K^+ channel in apical membrane of rat cortical collecting tubule. *Am J Physiol* 259:F494, 1990.
48. Canessa CM, Schild L, Buell G, et al. Amiloride-sensitive epithelial cell Na^+ channel is made of three homologous subunits. *Nature* 367:463, 1994.
49. Horisberger JD. Amiloride-sensitive Na channels. *Curr Opin Cell Biol* 10:443, 1998.
50. Diel P, Schwiebert E, Stanton BA. Cellular mechanism of chloride transport in the cortical collecting duct. *Kidney Int* 40(suppl 33):S-125, 1991.
51. Sansom SC, O'Neil RG. Mineralocorticoid requirement of apical cell membrane Na^+ and K^+ transport of the cortical collecting duct. *Am J Physiol* 248:F858, 1985.
52. Sansom S, Muto S, Giebisch G. Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. *Am J Physiol* 253:F753, 1987.
53. Schafer JA, Hawk CT. Regulation of Na^+ channels in the cortical collecting duct by AVP and mineralocorticoids. *Kidney Int* 41:255, 1992.
54. Chen SY, Bhargava A, Mastroberardino L, et al. Epithelial sodium channel regulated by aldosterone-induced protein sgk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:2514, 1999.
55. Masilamani S, Kim G-H, Mitchell C, et al. Aldosterone-mediated regulation of EnaC alpha, beta, and gamma subunit proteins in rat kidney. *J Clin Invest* 104:R19, 1999.
56. Couty N, Blot-Chabaud M, Mateo P, et al. Time course of sodium-induced $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase recruitment in rabbit cortical collecting tubule. *Am J Physiol* 263:C61, 1992.
57. Horisberger J-D, Rossier BC. Aldosterone regulation of gene transcription leading to control of ion transport. *Hypertension* 19:221, 1992.
58. Shimketa RA, Warnock DG, Bostis CM, et al. Liddle's syndrome: Heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial Na channel. *Cell* 79:407, 1994.
59. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, et al. Mutations in the subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet* 12:248, 1996.
60. Stein JH, Osgood RW, Boonjarern S, et al. Segmental sodium reabsorption in rats with mild and severe volume depletion. *Am J Physiol* 227:351, 1974.

61. Stein JH, Osgood RW, Boonjarern S, Ferris TF. A comparison of the segmental analysis of sodium reabsorption during Ringer's and hyperoncotic albumin infusion in the rat. *J Clin Invest* 52:2313, 1973.
62. Husted RF, Laplace JR, Stokes JB. Enhancement of electrogenic Na^+ transport across rat inner medullary collecting duct by glucocorticoid and by mineralocorticoid hormones. *J Clin Invest* 86:498, 1990.
63. de Zeeuw D, Janssen WMT, de Jong PE. Atrial natriuretic factor: Its (patho)physiological significance in humans. *Kidney Int* 41:1115, 1992.
64. Ling BN, Eaton DC. Effects of luminal Na^+ on single Na^+ channels in A6 cells, a regulatory role for protein kinase C. *Am J Physiol* 256:F1094, 1989.
65. Hebert RL, Jacobson HR, Breyer MD. Prostaglandin E_2 inhibits sodium transport in rabbit cortical collecting duct by increasing intracellular calcium. *J Clin Invest* 87:1992, 1991.
66. Chen L, Reif MC, Schafer J. Clonidine and PGE_2 have different effects on Na^+ and water transport in rat and rabbit CCD. *Am J Physiol* 261:F123, 1991.
67. Guan Y, Zhang Y, Breyer RM, et al. Prostaglandin E_2 inhibits renal collecting duct Na^+ absorption by activating the EPI receptor. *J Clin Invest* 102:194, 1998.
68. Nielsen S, Kwon T-H, Christensen BM, et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 10:647, 1999.
69. Sasaki S, Fushimi K, Saito H, et al. Cloning, characterization, and chromosomal mapping of human aquaporin of collecting duct. *J Clin Invest* 93:1250, 1994.
70. Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirement for human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 264:92, 1994.
71. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, et al. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 361:549, 1993.
72. Schnermann J, Chou CL, Ma T, et al. Defective proximal tubule reabsorptive capacity in transgenic aquaporin-1 null mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:9660, 1998.
73. Field MJ, Stanton BA, Giebisch G. Influence of ADH on renal potassium handling: A micro-puncture and microperfusion study. *Kidney Int* 25:502, 1984.
74. Guggino SE, Suarez-Isla BA, Guggino WB, Sacktor B. Forskolin and antidiuretic hormone stimulate a Ca^{2+} -activated K^+ channel in cultured kidney cells. *Am J Physiol* 249:F448, 1985.
75. Wang WH. View of K^+ secretion through the apical K channel of cortical collecting duct. *Kidney Int* 48:1024, 1995.
76. Schlatter E, Schafer JA. Electrophysiological studies of principal cells of rat collecting tubules. Antidiuretic hormone increases the apical membrane Na^+ conductance. *Pflügers Arch* 409:81, 1987.
77. Botton R, Gaviria M, Batlle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 10:329, 1987.
78. Batlle DC, von Rott AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 312:408, 1985.
79. Steinmetz PR. Cellular organization of urinary acidification. *Am J Physiol* 251:F173, 1986.
80. Kim J, Kim Y-H, Cha J-H, et al. Intercalated cell subtypes in connecting tubule and cortical collecting duct of rat and mouse. *J Am Soc Nephrol* 10:1, 1999.
81. Nelson RD, Guo XL, Masood K, et al. Selectively amplified expression of an isoform of the vascular H-ATPase 56-kilodalton subunit in renal intercalated cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:3541, 1992.
82. Tsuchiya K, Giebisch G, Welling PA. Molecular characterization and distribution of H/K ATPase catalytic subunit gene products in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 4:881, 1993.
83. Kudrycki KE, Schull GE. Primary structure of the rat kidney band 3 anion exchange protein deduced from a cDNA. *J Biol Chem* 264:8185, 1989.
84. Karet FE, Gainza FJ, Gyory AZ, et al. Mutations in the chloride-bicarbonate distal renal tubular acidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:6337, 1998.
85. Verlander JW, Madsen KM, Tisher CC. Effect of acute respiratory acidosis on two populations of intercalated cells in the rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol* 253:F1142, 1987.

86. Garg LC, Narang N. Effects of aldosterone on NEM-sensitive ATPases in rabbit nephron segments. *Kidney Int* 34:13, 1988.
87. Bastani B, Purcell H, Hemken P, et al. Expression and distribution of renal vascular proton-translocating adenosine triphosphatase in response to chronic acid and alkali loads in the rat. *J Clin Invest* 88:126, 1991.
88. Schuster VL. Cortical collecting duct bicarbonate secretion. *Kidney Int* 40(suppl 33): S-47, 1991.
89. Star RA, Burg MB, Knepper MA. Bicarbonate secretion and chloride absorption by rabbit cortical collecting ducts. Role of chloride/bicarbonate exchange. *J Clin Invest* 76:1123, 1985.
90. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 21:84, 1999.
91. Stanton BA, Biemesderfer D, Wade JB, Giebisch G. Structural and functional study of the rat distal nephron: Effects of potassium adaptation and depletion. *Kidney Int* 19:36, 1981.
92. Garg LC. Respective roles of H-ATPase and H-K-ATPase in ion transport in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2:949, 1991.
93. Weigner ID, Wingo CS. Hyperkalemia: A potential silent killer. *J Am Soc Nephrol* 9:1535, 1998.
94. Armitage FE, Wingo CS. Luminal acidification in K-replete OMCDi: Contributions of H-K-ATPase and bafilomycin-A1-sensitive H-ATPase. *Am J Physiol* 267:F450, 1994.
95. Zhou X, Xia SL, Wingo CS. Chloride transport by the rabbit cortical collecting duct: Dependence on H, K-ATPase. *J Am Soc Nephrol* 9:2194, 1998.
96. Fejes-Toth G, Fejes-Toth A. Isolated principal and intercalated cells hormone responsiveness and Na⁺-K⁺-ATPase activity. *Am J Physiol* 256:F742, 1989.
97. Lencer WI, Brown D, Ausiello D, Verkman AS. Endocytosis of water channels in rat kidney: Cell specificity and correlation with in vivo antidiuresis. *Am J Physiol* 259:C920, 1990.
98. Koeppen B. Electrophysiological identification of principal and intercalated cells in the rabbit outer medullary collecting duct. *Pflugers Arch* 409:138, 1987.
99. Brown D, Hirsch S, Gluck S. Localization of a proton-pumping ATPase in rat kidney. *J Clin Invest* 82:2114, 1988.
100. Stone DK, Seldin DW, Kokko JP, Jacobson HR. Mineralocorticoid modulation of rabbit kidney medullary collecting duct acidification. A sodium-independent effect. *J Clin Invest* 72:77, 1983.
101. DuBose TD Jr, Good DW, Hamm LL, Wall SM. Ammonium transport in the kidney: New physiological concepts and their clinical applications. *J Am Soc Nephrol* 1:193, 1991.
102. Flessner MF, Wall SM, Knepper MA. Permeability of rat collecting duct segments to NH₃ and NH₄⁺. *Am J Physiol* 260:F264, 1991.
103. Jamison RL. Potassium recycling. *Kidney Int* 31:695, 1987.
104. Clapp WL, Madsen KM, Verlander JW, Tisher CC. Morphologic heterogeneity along the rat inner medullary collecting duct. *Lab Invest* 60:219, 1989.
105. Rocha AS, Kudo LH. Water, urea, sodium, chloride, and potassium transport in the in vitro isolated perfused papillary collecting duct. *Kidney Int* 22:485, 1982.
106. Diezi J, Michaud P, Aceves J, Giebisch G. Micropuncture study of electrolyte transport across papillary collecting duct of the rat. *Am J Physiol* 224:623, 1973.
107. Wall SM, Sands JM, Flessner MF, et al. Net acid transport by isolated perfused inner medullary collecting ducts. *Am J Physiol* 258:F75, 1990.
108. Zeidel ML. Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. *Am J Physiol* 265:F159, 1993.
109. Light DB, McCann FV, Keller TM, Stanton BA. Amiloride-sensitive cation channel in apical membrane of inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 255:F278, 1988.
110. Benos DJ, Awayda MS, Berdiev BK, et al. Diversity and regulation of amiloride-sensitive Na⁺ channels. *Kidney Int* 49:1632, 1996.
111. Zeidel M, Kikeri D, Silva P, et al. Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *J Clin Invest* 82:1067, 1988.

112. Ujiie K, Nonoguchi H, Tomita K, Marumo F. Effects of ANP and cGMP synthesis in inner medullary collecting duct subsegments of rats. *Am J Physiol* 259:F535, 1990.
113. Ciampolillo F, McCoy DE, Green RB, et al. Cell-specific expression of amiloride-sensitive Na-conducting ion channels in the kidney. *Am J Physiol* 274:C1303, 1996.
114. Knepper MA, Star RA. The vasopressin-regulated urea transporter in rat inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 259:F393, 1990.
115. Sands JM, Timmer RT, Gunn RB. Urea transporters in kidney and erythrocytes. *Am J Physiol* 273:F321, 1997.
116. Sands JM, Nonoguchi H, Knepper MA. Vasopressin effects on urea and H₂O transport in inner medullary collecting duct subsegments. *Am J Physiol* 253:F823, 1987.
117. Ishibashi K, Sasaki S, Yoshiyama N, et al. Generation of pH gradient across the rabbit collecting duct segments perfused in vitro. *Kidney Int* 31:930, 1987.
118. Murillo-Carretero MI, Ilundain AA, Echevarria M. Regulation of aquaporin mRNA expression in rat kidney by water intake. *J Am Soc Nephrol* 10:696, 1999.
119. Garcia-Perez A, Burg MB. Importance of organic osmolytes for osmoregulation by renal medullary cells. *Hypertension* 16:595, 1990.
120. Bonventre JV, Roman RJ, Lechene C. Effect of urea concentration of pelvic fluid on renal concentrating ability. *Am J Physiol* 239:F609, 1980.
121. Bargman J, Leonard SL, McNeely E, et al. Examination of transepithelial exchange of water and solute in the rat renal pelvis. *J Clin Invest* 74:1860, 1984.
122. Levinsky NG, Berliner RW. Changes in composition of urine in ureter and bladder at low urine flow. *Am J Physiol* 196:549, 1959.
123. Walser BL, Yagil Y, Jamison RL. Urea flux in the ureter. *Am J Physiol* 255:F244, 1988.

Efectos de las hormonas sobre la función renal

Los capítulos anteriores trataban sobre las funciones reabsortiva y secretora de los diferentes segmentos de la nefrona. Estos procesos se afectan por gran variedad de hormonas, algunas de las cuales se sintetizan en el propio riñón, como la renina (véase Cap. 2), calcitriol (el metabolito más activo de la vitamina D), prostaglandinas y quininas. Como se verá más adelante, estas hormonas desempeñan un importante papel en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, pues permiten la *regulación individual* de la tasa de excreción de agua y los diferentes solutos. El riñón también secreta la eritropoyetina, una hormona que promueve la producción de hematíes por la médula ósea.

Este capítulo revisa los principales mecanismos de acción y la regulación de la secreción de aquellas hormonas con importantes efectos sobre la función renal. En los Capítulos 8 al 12 se explica cómo dichas hormonas interactúan con otros factores, y contribuyendo así al mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS

Las hormonas que influyen en la función renal actúan habitualmente mediante la activación de proteínas celulares específicas a través de la fosforilación o mediante la inducción de nuevas proteínas. Una hormona puede iniciar dichos procesos al afectar a la adenililciclase, guanililciclase, el recambio fosfatidilinositol o, con hormonas esteroideas, sobre la transcripción del ácido ribonucleico (ARN) (Tabla 6-1)¹⁻⁹.

Adenililciclase

Algunas de las respuestas mediadas por la adenililciclase comienzan por la unión de la hormona a su receptor específico en la membrana basolateral de la célula tubular. Este complejo hormona-receptor actúa entonces sobre el estado de activación de una prote-

ina reguladora del nucleótido de la guanina, como las proteínas estimuladoras (G_s) o inhibitoras (G_i) (Fig. 6-1)^{1,2,7,8}. G_s , por ejemplo, tiene tres componentes, alfa (α), beta (β) y gamma (γ), con la subunidad normalmente unida al difosfato de guanosina (GDP) en estado inactivo. La unión de la hormona a su receptor provoca la liberación del GPD de la subunidad α , con captación intracelular de trifosfato de guanosina (GTP) y disociación al menos parcial de la subunidad β - γ . Este complejo G_α -GTP es capaz de activar la adenilciclasa, causar así la conversión de trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMP).

La generación de AMP cíclico se sigue de forma secuencial por la activación de proteínaquinasa (debido a la unión del AMP cíclico a la subunidad reguladora de la quinasa¹⁰), la fosforilación de las proteínas celulares específicas (por la transferencia de fosfato del ATP intracelular a la proteína) y los efectos fisiológicos de la hormona. La actividad hormonal eventualmente se detiene por una GTPasa intrínseca a la molécula α que hidroliza la GTP unida¹. La subunidad β - γ también puede ser una reguladora importante en estos procesos¹¹.

Por otro lado, la activación de G_i causa la disminución de la actividad adenilciclasa y la reducción de los niveles de AMP cíclico celular^{1,2}. Como G_x , G_i también se disocia en las subunidades α , β , y γ .

Guanilciclasa. Una ruta intracelular análoga pero diferente afecta a la activación de la *guanilciclasa*, provocando la formación de monofosfato de guanosina cíclico (GMP) y la fosforilación de proteínas específicas celulares^{3,9}. Esta ruta parece mediar en la acción del péptido natriurético auricular (PNA; véase más adelante) y de vasodilatadores directos, como el nitroprusiato y la nitroglicerina.

El desencadenante inicial de este sistema es, para el PNA, la unión a su receptor extracelular en la membrana celular. Esta proteína transmembrana posee un dominio regulador y adenilciclasa intracelular conservada^{9,12}. No parecen estar involucradas proteínas reguladoras estimuladoras o inhibitoras, como la adenilciclasa.

La unión del PNA a su receptor parece inducir un cambio en la configuración (como la dimerización) del dominio quinasa, causando la activación de la actividad guanilciclasa y la generación de AMP cíclico³. En el riñón, este proceso provoca el cierre de los canales de Na^+ de la membrana luminal dentro del conducto colector medular interno (véase más adelante), que todavía no es bien conocido¹³.

Tabla 6-1. Mecanismo de acción de las principales hormonas que afectan la función renal

| Adenilciclasa | | Recambio fosfatidilinositol | Transcripción RNA (hormonas esteroideas) |
|---|-------------------------------------|--|---|
| Estimula | Inhibe | | |
| Vasopresina (V2) | Prostaglandinas | Vasopresina (V1) | Aldosterona |
| Hormona PTH | α 2-adrenérgicos | Angiotensina II | Calcitriol |
| β -adrenérgico | Angiotensina II (efecto tubular) | Norepinefrina (α 1-adrenérgico) | |
| Prostaglandinas (efectos vasculares) | | Hormona paratiroidea | |

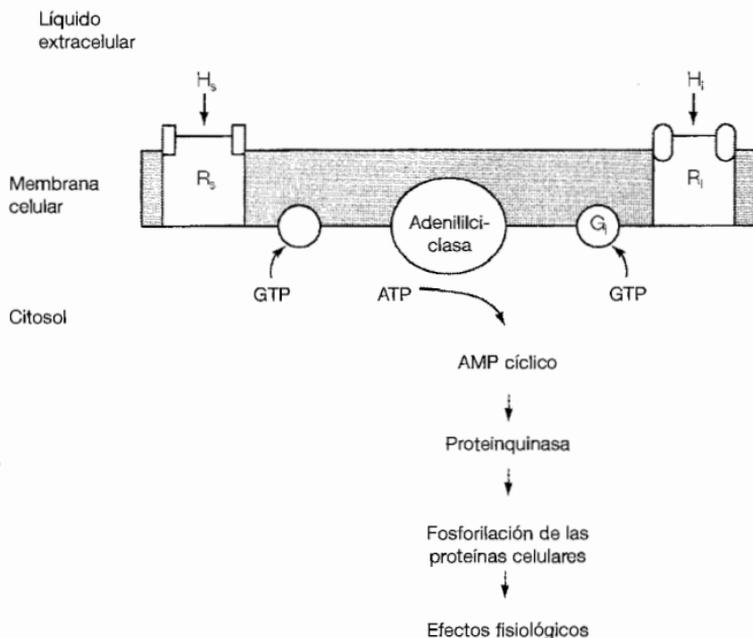


Figura 6-1. Representación esquemática del sistema adenililciclasa AMP cíclico. La activación comienza cuando una hormona estimuladora (H_s) se combina con su receptor (R_s). El complejo hormona-receptor actúa sobre la proteína reguladora G_s , permitiendo que capte el trifosfato de guanosina (GTP). Esta forma activada de G_s , estimula entonces la adenililciclasa. Este paso se sigue por la secuencia de formación de AMP cíclico, activación de una proteinquinasa, fosforilación de las proteínas celulares y los efectos fisiológicos de la hormona. Otras hormonas (H_i) inhiben la adenililciclasa al unirse a su receptor (R_i) y activar entonces una proteína reguladora inhibitoria (G_i).

Recambio fosfatidilinositol

Otro mecanismo de acción hormonal afecta al recambio de los lípidos de membrana. Este proceso se inicia de nuevo por la unión de la hormona (angiotensina II y norepinefrina) a su receptor celular, lo que provoca la activación de una proteína G (denominada G_q , en comparación con G_s , que estimula la adenililciclasa; fosfatidil en inglés comienza por P) y la formación de $G\alpha$ -GTP (Fig. 6-2)^{1,4}. Sin embargo, en este caso se activa la fosfolipasa C unida a la membrana en lugar de la adenililciclasa.

La fosfolipasa C favorece entonces el fraccionamiento de la membrana lipídica bifosfato 4, 5-fosfatidilinositol en dos componentes: trifosfato 1,4,5 inositol (IP_3) y diacilglicerol. IP_3 interviene en el efecto agudo de la hormona aumentando la liberación de calcio a partir de los depósitos del retículo endoplásmico y potenciando la captación del calcio extracelular. El efecto resultante es la elevación de la concentración de calcio en el citosol. Este calcio se une a la calmodulina, lo que favorece la fosforilación de proteínas celulares específicas y los efectos fisiológicos de la hormona. Sin embargo, el efecto del calcio tiene una vida corta, y la acción sostenida de la hormona está mediada por el dia-

cglicerol, que activa la proteinquinasa C. Este último componente causa, más adelante, los cambios deseados sobre la actividad celular.

La formación de diacilglicerol también puede desempeñar un papel adicional, pues el ácido graso de la posición 2 es el ácido araquidónico, el precursor de las prostaglandinas. El ácido araquidónico puede liberarse a partir del diacilglicerol mediante la fosfolipasa A_2 , una enzima que puede activarse desde el punto de vista hormonal. Esto puede explicar, por ejemplo, cómo la hormona antidiurética (ADH) aumenta la producción local de prostaglandinas y, en parte, cómo las prostaglandinas modulan, la acción de la ADH (véase más adelante)^{14,15}.

Transcripción del ARN

Las hormonas esteroideas, como la aldosterona, el calcitriol y el cortisol, tienen diferentes mecanismos de acción, e intervienen en la síntesis de nuevas proteínas (Fig. 6-3). Estas hormonas son liposolubles y, por lo tanto, pueden difundir a través de la membrana celular y combinarse con receptores específicos que se localizan en el citosol en lugar de la membrana celular^{5,6}. La unión de la hormona a su receptor pone de manifiesto el lugar de unión del ADN en su receptor^{5,6,16}. Como consecuencia, el complejo hormona-receptor es capaz de migrar hacia el núcleo y unirse en localizaciones específicas cerca de los genes responsables de las acciones fisiológicas de la hormona. Los siguientes pasos incluyen el ARN mensajero y la transcripción del ARN ribosomal y la síntesis eventual de nuevas proteínas.

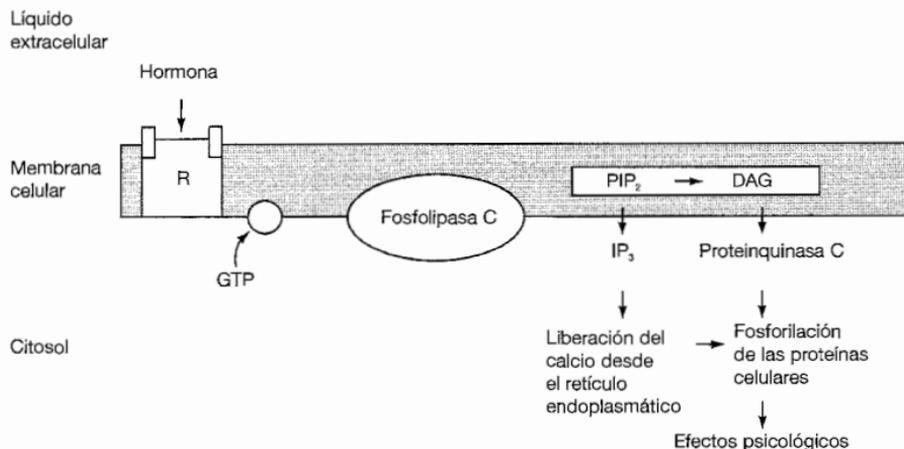


Figura 6-2. Representación esquemática de la vía del fosfatidilinositol. La combinación de una hormona con su receptor (R) provoca la activación de una proteína reguladora estimuladora (G_s) con disminución de la actividad de la fosfolipasa C de membrana. Esta enzima causa el catabolismo de un lípido de membrana, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂), en dos componentes: inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El primero interviene en la acción aguda de la hormona induciendo la liberación de calcio a partir de los depósitos en el retículo endoplasmático; el último es responsable del efecto mantenido de la hormona activando la proteinquinasa C y causando la fosforilación de las proteínas celulares.

El descubrimiento de análogos de las hormonas esteroideas, cuyas propiedades de unión al complejo receptor son diferentes a las de las hormonas endógenas, puede permitir la administración de agentes con las propiedades deseables de dichas hormonas obviando sus efectos secundarios. Por ejemplo, el oxacalcitriol, un análogo de la vitamina D o calcitriol, tiene muy baja afinidad por la proteína de unión con la vitamina D; por lo tanto, la mayor parte del fármaco circula en forma libre (no unida), lo que permite que sea metabolizado más rápidamente que el calcitriol¹⁷. Esto disminuye la vida media, lo que explica la estimulación escasa y transitoria sobre la absorción intestinal del calcio, y la menor probabilidad de inducir hipercalcemia como el propio calcitriol. La capacidad de minimizar el riesgo de hipercalcemia con un análogo de la vitamina D puede ser clínicamente importante cuando se administra el fármaco para suprimir el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica (véase pág. 207).

Un ejemplo clínico más importante de actividad tejido-selectiva se produce con los moduladores del receptor selectivo de estrógenos, como el raloxifeno. Los experimentos *in vitro* sugieren que el raloxifeno tiene efectos diferentes al estradiol a nivel del receptor de estrógenos, que incluyen la modulación diferencial de los elementos de respuesta ADN¹⁸, provocan alteraciones de configuración en el dominio de transactivación del dominio de unión al ligando¹⁹. En las mujeres, el raloxifeno conserva los efectos

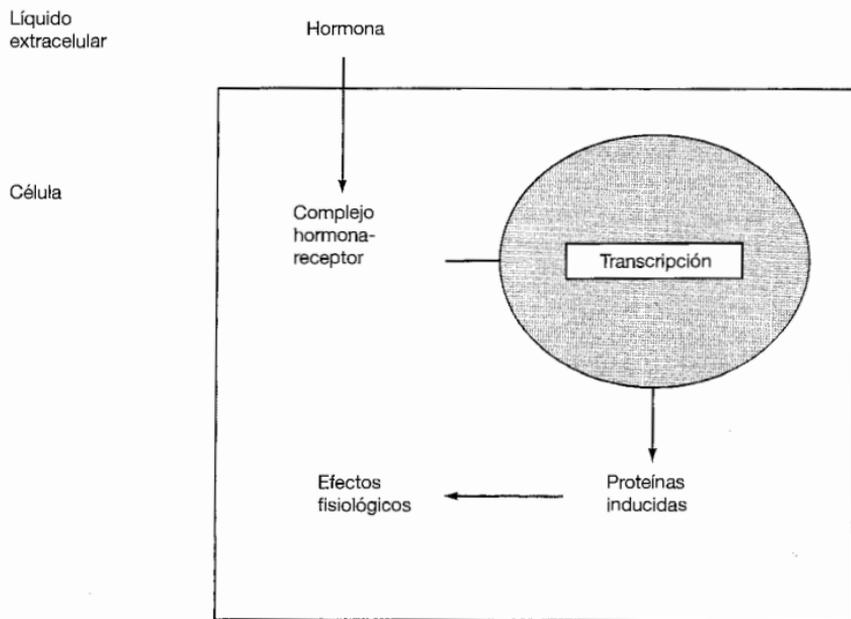


Figura 6-3. Modelo del mecanismo de acción de las hormonas esteroideas, como la aldosterona y el calcitriol. La hormona penetra en la célula por difusión y se combina con un receptor específico en el citosol. El complejo hormona-receptor, que descubre el lugar de unión del ADN en el receptor, migra entonces al núcleo donde actúa sobre los genes específicos, favoreciendo la transcripción de ARN y la producción eventual de nuevas proteínas, responsables de las acciones específicas de las hormonas.

beneficiosos de los estrógenos sobre el hueso y aparentemente sobre el corazón²⁰, sin promover la hiperplasia endometrial y aumentar el riesgo de cáncer de mama²¹.

HORMONA ANTIDIURÉTICA Y EQUILIBRIO HÍDRICO

La hormona antidiurética (la forma humana se denomina arginina-vasopresina) es un polipéptido sintetizado en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo (Fig. 6-4)²². Los gránulos secretores que contienen ADH descienden por los axones del tracto supraóptico-hipofisario hasta el lóbulo posterior de la pituitaria, donde se almacenan y posteriormente se liberan por los estímulos adecuados. Además, algunos de los gránulos secretores producidos en los núcleos paraventriculares penetran en el líquido cefalorraquídeo o en los capilares portales de la eminencia media (Fig. 6-4)²². Este último efecto probablemente se relaciona con la observación de que las lesiones de la hipófisis posterior o el tracto supraóptico-hipofisario por debajo de la eminencia media no producen habitualmente diabetes insípida (ausencia de ADH), pues la ADH producida en el hipotálamo tiene acceso a la circulación sistémica.

La ADH se metaboliza rápidamente en el hígado y en el riñón, con una vida media de sólo 15-20 min.

Acciones

La ADH es el principal determinante fisiológico de la tasa de excreción de agua libre. Su principal efecto renal consiste en aumentar la permeabilidad al agua de las membranas luminales de los túbulos colectores corticales y medulares, promoviendo de este modo la reabsorción de agua a través del balance osmótico con el intersticio hipertónico (véase Cap. 4 para revisar el mecanismo de contrarregulación y los demás sistemas tubulares por los que la ADH puede promover la concentración urinaria). El aumento de permeabilidad al agua en los túbulos colectores inducido por la ADH se produce fundamentalmente en las células principales, mientras que las células adyacentes se relacionan sobre todo con la secreción de ácido o bicarbonato (véase Cap. 5)^{23,24}.

Existen dos receptores principales de ADH: los receptores V_1 y V_2 . La activación de los receptores V_1 induce la vasoconstricción y la liberación de prostaglandinas (véase más adelante), mientras que los receptores V_2 median en la respuesta antidiurética y en otras funciones (véase Fig. 6-5)²⁵. Un tercer receptor, el receptor V_3 o V_{1b} , parece mediar en los efectos de la ADH sobre la pituitaria, lo que facilita la liberación de ACTH²⁵.

La activación de la adenilciclase por la ADH a través del receptor V_2 inicia una secuencia de hechos por los que se activa la proteinquinasa, conduciendo a vesículas citoplasmáticas preformadas que contienen canales de agua únicos²⁷⁻²⁹. El principal canal de agua sensible a la ADH, denominado acuaporina 2, se almacena normalmente en el citosol²⁹⁻³⁰; se desplaza bajo la influencia de la ADH y se fusiona con la membrana luminal²⁴⁻³¹, y permite así que el agua se reabsorba bajo un gradiente osmótico favorable^{32,33}. Este proceso causa la formación de agregados de partículas intramembranas que resultan visibles al microscopio electrónico (véase Fig. 6.6)^{31,34}.

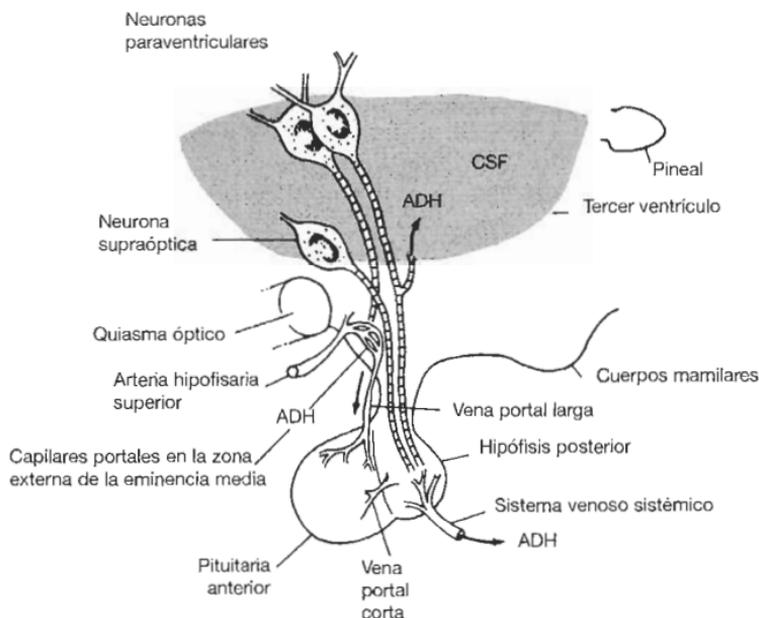


Figura 6-4. Diagrama del hipotálamo y la glándula pituitaria de los mamíferos que muestra las vías de la secreción de hormona antidiurética (ADH). La hormona se forma en los núcleos supraóptico y paraventricular, se transporta en gránulos a lo largo de los axones y se secreta en tres localizaciones: la glándula pituitaria posterior, los capilares portales de la eminencia media y el líquido cefalorraquídeo (LCR) del tercer ventrículo. (Adaptado de Zimmerman EA, Robinson AG, *Kidney Int* 10:12, 1976. Reproducido con autorización de Kidney International.)

Una vez que los canales de agua alcanzan la membrana luminal y permiten el movimiento osmótico de agua hacia el interior de las células³⁴, el agua vuelve rápidamente a la circulación sistémica a través de la membrana basolateral, que es permeable al agua (incluso en ausencia de ADH) y posee mayor superficie que la membrana luminal³⁵. Cuando el efecto de la ADH ha finalizado, los canales de agua se agregan en criptas, de donde se extraen por la membrana luminal mediante endocitosis y regresan al citoplasma^{31,34}.

La alteración de cualquiera de estos pasos, como la unión de ADH a su receptor o la función del canal de agua, puede favorecer la resistencia a la acción de la ADH y el aumento de la diuresis. Esta patología se llama diabetes insípida nefrogénica (DI) (véase pág. 754). Por ejemplo:

- La DI nefrogénica hereditaria generalmente se transmite asociada al cromosoma X, por un defecto genético que afecta a cierto número de mutaciones diferentes (o deleciones) del gen del receptor V_2 que pueden provocar la disminución de la afinidad con la hormona, alteraciones del transporte intracelular o

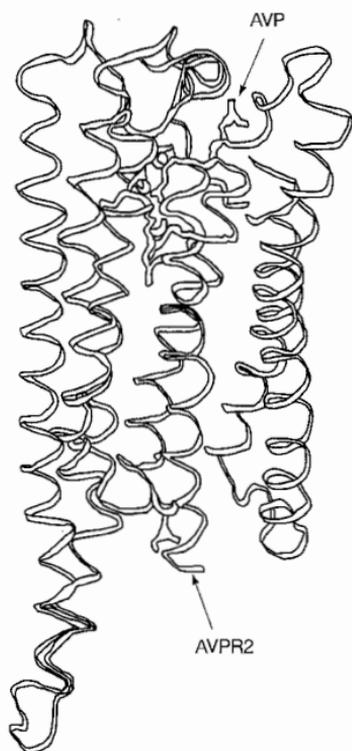


Figura 6-5. Interacción entre AVP y su receptor. Representación esquemática de la relación entre la arginina vasopresina (AVP, hormona antidiurética) y el receptor 2 (AVPR2). El receptor se representa como siete cintas enrolladas. La AVP se enclava dentro de una zona formada por dominios transmembrana de AVPR2. (Adaptado de Bochet DG, Oksche A, Rosenthal E, *J Am Soc Nephrol* 8:1951, 1997. Utilizado con autorización.)

acoplamiento del sistema adenilciclasa, o disminución de la síntesis o aceleración de la degradación del receptor^{36,37}.

- Se ha descrito una segunda forma autosómica recesiva de la DI nefrogénica hereditaria en la que parecen existir mutaciones en el gen de la acuaporina^{30,38,39,40}. Estas mutaciones alteran la circulación de los canales de agua con ausencia de fusión con la membrana luminal y/o disminución de la función de los canales^{30,39}.

Manejo de los electrolitos. La ADH, además de aumentar la permeabilidad al agua, parece afectar a cierta variedad de procesos diferentes dentro del túbulo colector cortical, y favorece así la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ ²³⁻²⁵. El papel fisiológico de estos efectos es incierto, pues la ADH no parece importante en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico o ácido-base. Sin embargo, la estimulación de la secreción de K^+ permite que la ADH *regule el transporte de agua sin interferir en el de K^+* . La tasa de flujo urinario distal normalmente es un determinante de importancia de la tasa de secreción de K^+ y su excreción posterior (véase Cap. 12). La reabsorción del agua estimulada por la ADH disminuirá inadecuadamente la secreción de K^+ al disminuir también el flujo distal; esto se evita mediante el efecto estimulador directo de la ADH sobre el manejo del K^+ ⁴².



Figura 6-6. Agregados de partículas intramembranasas inducidas por ADH (flechas) sobre la membrana luminal de la vejiga de sapo, un epitelio similar al túbulo colector de los mamíferos. Los agregados se localizan cerca de las bases de las microvellosidades (MV). Estas alteraciones se correlacionan específicamente con el aumento de la permeabilidad al agua. (De Kachadorian WA, Levin SD, Wade JB, et al, J Clin Invest 59:576, 1977, Copyright de la American Society for Clinical Investigación.)

Resistencia vascular. Como se ha comentado previamente, los efectos antidiuréticos de la ADH están mediados por los receptores V_2 , que estimulan la actividad de la adenilciclase en el riñón¹⁴. Por el contrario, los receptores V_1 promueven el recambio fosfatidilinositol y actúan fundamentalmente incrementando la resistencia vascular (de ahí su nombre de *vasopresina*)⁴⁴. La liberación de ADH aumenta significativamente en presencia de la depleción de volumen circulante eficaz (véase más adelante). En general, el papel vasopresor de la ADH es relativamente menor, pues la presión sanguínea se mantiene principalmente por los sistemas renina-angiotensina y nervioso simpático (véase Cap. 8)⁴⁴.

Prostaglandinas renales. La ADH estimula la producción de prostaglandinas (especialmente la prostaglandina E_2 y prostaciclina) en cierta variedad de células dentro del riñón, que incluyen las de la rama ascendente gruesa, los túbulos colectores, del intersticio medular y el mesangio glomerular⁴⁵⁻⁴⁷. Las prostaglandinas producidas poseen las dos acciones, antidiurética y vascular, de la ADH^{15, 48-50}. El primer efecto se debe en parte a la disminución de la generación de AMP cíclico inducida por la ADH; la estimulación de la proteína reguladora inhibidora G_i (véase Fig. 6-1) y de la formación de proteinquinasa C (véase Fig. 6-2) parecen contribuir a esta respuesta^{15, 48}.

Estos hallazgos sugieren que puede existir un corto *mecanismo de feedback negativo* por el que la ADH incrementa la producción local de prostaglandinas, evitando así un exceso de respuesta antidiurética. Sin embargo, es interesante resaltar que el efecto de la ADH sobre la síntesis de prostaglandinas está mediado por los receptores V_1 , no por los receptores V_2 ^{45, 47}. La activación de los receptores V_1 promueve el recambio de fosfatidilinositol, con la formación de diacilglicerol, del que puede liberarse el ácido araquidónico, el precursor de las prostaglandinas mediante la activación de fosfolipasa A_2 (véase Fig. 6-2)^{8, 51}.

La localización de los receptores V_1 estimuladores de la síntesis de prostaglandinas dentro del riñón se desconoce. Las células de los túbulos colectores tienen tanto recep-

tores V_1 (20% del total de los receptores de ADH en el túbulo colector cortical) como receptores $V_2^{52,53}$, y es posible que tenga lugar un sistema de *feedback* negativo local⁴⁵. Sin embargo, la estimulación de dichos receptores V_1 parece tener lugar sólo a concentraciones suprafisiológicas de ADH⁵⁴.

Por otro lado, la principal función de la relación entre ADH y prostaglandinas puede afectar a la regulación de la hemodinámica renal. La ADH, actuando a través de los receptores V_1 , es un vasoconstrictor sistémico y renal⁵⁰. La producción local de prostaglandinas por el riñón (especialmente los glomérulos) minimiza el incremento de la resistencia vascular renal, y mantiene por lo tanto la perfusión renal⁵⁰.

Otros efectos extrarrenales. La ADH tiene otros efectos renales de importancia clínica potencial, que incluyen su papel sobre la regulación de la liberación de cortisol y de los factores VIII y von Willebrand a partir del endotelio vascular²⁵. La ADH es cosegregada con la hormona estimuladora de corticotropina (CRH) a partir de neuronas únicas de los núcleos paraventriculares²² y promueve la secreción de ACTH por las células corticotropas en la hipófisis mediante la activación de los receptores V_3^{26} . El cortisol tiene un papel inhibitorio sobre la secreción de CRH y ADH en los núcleos paraventriculares. La insuficiencia adrenal (en la que se reduce la secreción de cortisol) elimina este efecto inhibitorio, lo que causa la elevación persistente de la secreción de ADH^{22,25}. La alteración secundaria de la excreción de agua puede provocar la retención de agua y la hiponatremia, una frecuente anomalía hidroelectrolítica en los pacientes con déficit de cortisol (véase pág. 710).

La ADH, actuando a través de los receptores V_2 , también puede estimular la liberación de los factores VIII y von Willebrand desde el endotelio²⁵. Aunque esta respuesta tiene un significado incierto en pacientes normales, la administración de ADH es eficaz para la mejoría transitoria de la tendencia hemorrágica de ciertas patologías que incluyen la hemofilia, la enfermedad de von Willebrand y la insuficiencia renal avanzada^{25, 56}.

Control de la secreción de ADH

Los principales estímulos para la secreción de ADH son la hiperosmolalidad y la depleción del volumen circulante (Figs. 6-7 y 6-8)^{57,58}. Estas respuestas son adecuadas, pues la retención hídrica inducida por la ADH disminuirá la osmolalidad del plasma (P_{osm}) y aumentará el volumen extracelular hasta la normalidad. Por otro lado, la disminución de la P_{osm} por sobrecarga de agua disminuirá la liberación de ADH. La reducción secundaria de la reabsorción de agua por los túbulos colectores disminuirá entonces la osmolalidad urinaria (U_{osm}), y permitirá así la excreción del exceso de agua. Dado que la vida media de la ADH en la circulación es de 15-20 min, la diuresis máxima tras una sobrecarga de agua se retrasa durante 90-120 min, el tiempo requerido para el metabolismo de la ADH circulante previamente.

Osmorreceptores. La localización de los osmorreceptores que gobiernan la liberación de ADH se demostró mediante los clásicos experimentos de Verney⁵⁹. Estos experimentos emplearon infusiones locales de salino hipertónico, aumentando la P_{osm} local sin

afectar a la P_{osm} sistémica. Dicha infusión en la arteria carótida, pero no en la arteria femoral, provocaba el aumento de la secreción de ADH y el efecto antiurético. Estos hallazgos indicaban que los osmorreceptores, que se encuentran separados de las células productoras de hormonas, se localizaban en el cerebro, pero no en la periferia⁵⁵.

Los estudios en ratas sugieren que los osmorreceptores se localizan en el intestino delgado proximal⁶⁰. Así, la ingestión de solución de ClNa hipertónica causa un rápido aumento de la liberación de ADH que se evita con la lesión de los nervios espláncnicos. El papel fisiológico de estos osmorreceptores no está bien explicado; pueden contribuir a la regulación del equilibrio de agua o participar en la sensación de saciedad.

El incremento de la P_{osm} se percibe en los osmorreceptores hipotalámicos como un gradiente osmótico eficaz entre el plasma y las células receptoras. Se postula que el osmorreceptor se activa por cambios en el contenido intracelular de agua, con alteración de la osmolalidad intracelular. Los canales de agua hacen permeable al agua a la membrana celular de los osmorreceptores, permitiendo la salida de agua de la célula en la hipernatremia (u otras causas de hiperosmolalidad), y la entrada de agua al interior de la célula en la hiponatremia. La reducción posterior del volumen celular en la hipernatremia aumenta la actividad de los canales catiónicos de distensión inactivados^{61,62}, causando la despolarización de la célula, que de algún modo estimula la síntesis y la secreción de ADH. Estos pasos se invierten en la hiponatremia.

En general, la concentración plasmática de sodio es el principal factor determinante de la liberación de ADH, pues las sales de Na^+ son los principales solutos extracelulares eficaces (véase pág. 246)⁵⁸. Por el contrario, los incrementos de la concentración plasmática de urea (medida como el nitrógeno ureico sanguíneo o NUS) no afecta a la secreción de ADH, pues la urea es un osmol ineficaz que rápidamente atraviesa las membranas celulares y no induce el desplazamiento de agua en las células osmorreceptoras.

La contribución de la glucosa, el otro soluto extracelular de importancia, en la regulación de ADH es algo más compleja⁶³. En los sujetos normales, el aumento de la con-

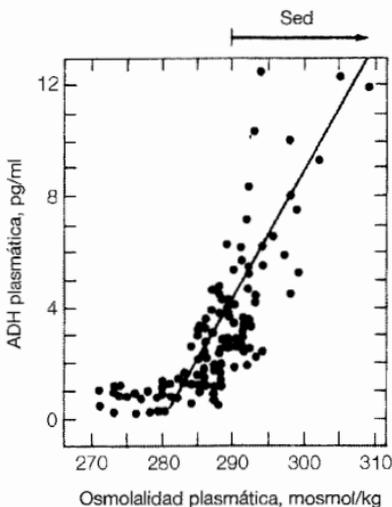


Figura 6-7. Relación entre la concentración plasmática de ADH y la osmolalidad plasmática en humanos normales cuya osmolalidad plasmática varía según el estado de hidratación. Advértase que el umbral osmótico de la sed es algunos mosmol/kg superior al de la ADH. (Adaptado de Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL, Am J Med 72:339, 1982. Utilizado con autorización.)

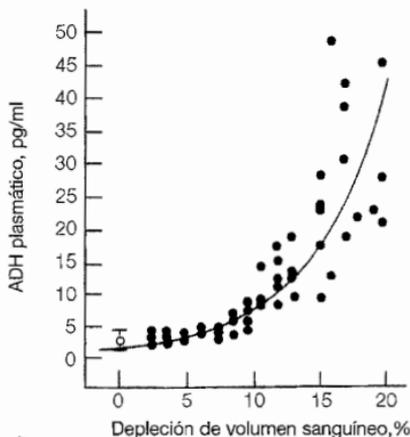


Figura 6-8. Relación entre los niveles de ADH y las alteraciones isosmóticas de volumen sanguíneo en la rata. Adviértase que los niveles superiores de ADH pueden aparecer en relación con la hipovolemia más que con la hiperosmolalidad, aunque se requiere una disminución relativamente importante de volumen sanguíneo antes de que se inicie esta respuesta. (De Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL, *J Clin Invest* 52:3212, 1973, con copyright de la American Society for Clinical Investigation.)

centración plasmática de glucosa incrementa la liberación de insulina. La insulina puede promover la entrada de glucosa en las células osmorreceptoras, convirtiendo a la glucosa en un osmol ineficaz que no afecta a la secreción de ADH. Sin embargo, en la diabetes mellitus no controlada, la hiperglucemia se asocia con déficit de insulina. En este caso, la glucosa actúa como un osmol eficaz que puede favorecer la liberación de ADH⁶³.

Los osmorreceptores son extremadamente sensibles, respondiendo a alteraciones de la P_{osm} de tan sólo el 1%^{57,58,64}. En los humanos, el límite osmótico para la liberación de ADH es de 280 mOsmol/kg-290 mOsmol/kg (Fig. 6-7)^{57,58}. Por debajo de este nivel, apenas existe ADH circulante, y la orina presenta la máxima dilución, con una osmolalidad inferior a 100 mOsmol/kg. Por encima del límite osmótico, existe un aumento progresivo y lineal de la secreción de ADH. Este sistema es tan eficaz que habitualmente la P_{osm} no varía más del 1%-2%, a pesar de las amplias fluctuaciones del aporte de agua. Por ejemplo, una sobrecarga de agua disminuye la P_{osm} y detiene la liberación de ADH. El resultado es la excreción de más del 80% del exceso de agua en las siguientes cuatro horas.

Importancia de la sed. La respuesta a la hiperosmolalidad, como ocurre en el caso de pérdidas de agua debido al sudor por realizar ejercicio en un día caluroso, incluye un segundo factor que se estimula junto a la liberación de ADH: la sed (Fig. 6-9). El resultado es que la combinación del aumento de la ingestión de agua y la reducción de excreción de la misma devuelven a la normalidad los valores de la P_{osm} (Fig. 6-9)⁵⁷. Se cree que el umbral osmótico para la activación de la sed (que puede estimularse sólo de forma indirecta) es equivalente al de la liberación de ADH o sólo 2 mOsmol/kg-5 mOsmol/kg superior^{65,66}. No está claro si estos parámetros se controlan por los mismos o por diferentes osmorreceptores.

Aunque la sed se regula de forma central (incluyendo áreas corticales que influyen sobre el bebedor no imprescindible o social), se detecta periféricamente como la sensación de boca seca^{65,67}. El cese de la sed (saciedad) también está mediado inicialmente

en la periferia por los *mecanorreceptores orofaríngeos*^{68,69}, que se estimulan por la deglución de volúmenes relativamente grandes de líquido⁷⁰.

Debe esperarse, por ejemplo, que el estímulo hiperosmótico de la sed y de la liberación de ADH devuelva la P_{osm} a la normalidad. Sin embargo, los estudios en animales de experimentación y en humanos han demostrado que la bebida produce una supresión intensa pero transitoria de los mecanismos de la sed y de la liberación de ADH durante 10-30 min, *antes de que se aprecie cualquier reducción de la P_{osm}* ⁶⁸⁻⁷⁰. Esta respuesta puede considerarse como apropiada, pues existe un retraso de 30-60 min antes de que el agua ingerida se absorba completamente. Así, la ingestión de agua sería excesiva si continuara hasta que se normalizara la P_{osm} , pues quedaría un volumen importante de agua no absorbida retenido en el tracto gastrointestinal. Los receptores orofaríngeos permiten que *la repleción lenta del déficit de agua se lleve a cabo de forma escalonada*, pues la supresión de la sed y de la liberación de ADH son transitorias, mientras que la P_{osm} permanece elevada.

Al igual que la ADH, la sed también se estimula por la depleción de volumen⁶⁷. Aún no se comprende perfectamente cómo ocurre esto.

Receptores de volumen. Los pacientes con depleción del volumen circulante eficaz como en el caso de vómitos, cirrosis o insuficiencia cardiaca (véase Cap. 8) pueden secretar ADH, incluso en presencia de una osmolalidad plasmática baja^{57,71-73}. Estos hallazgos indican la existencia de receptores no osmolales, sensibles al volumen para la liberación de ADH (Fig. 6-8). En esta respuesta participan de forma muy importante los aferentes parasimpáticos de los barorreceptores del seno carotídeo. Los cambios en la

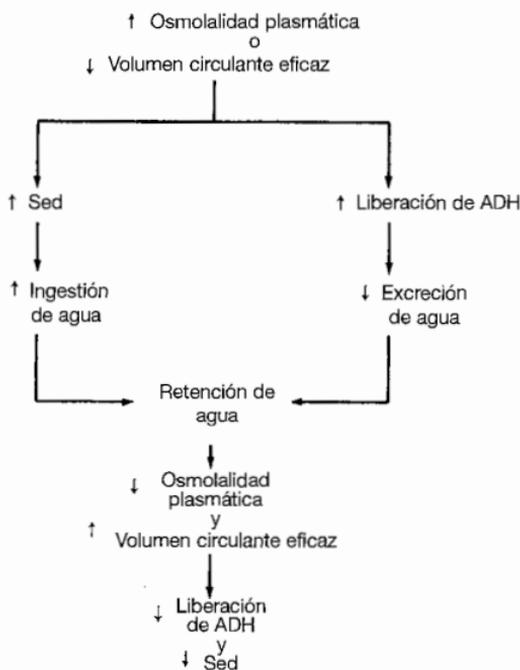


Figura 6-9. Retroalimentación para la estimulación de la liberación de ADH y del mecanismo de la sed.

tasa de descarga aferente de estas neuronas afectan a la actividad del centro vasomotor de la médula y, como consecuencia, a la tasa de secreción de ADH por las células de los núcleos paraventriculares¹⁴. (Los núcleos supraópticos, en comparación, son importantes para la osmorregulación, pero no parecen participar en la respuesta a los cambios de volumen¹⁴).

Aunque los receptores de baja presión de la aurícula izquierda contribuyen en algunas especies animales, parecen menos importantes en humanos, en los que una moderada reducción de la presión de llenado intracardiaca no estimula la liberación de ADH a menos que exista una disminución simultánea de la presión sanguínea sistémica^{74,75}.

Los barorreceptores del seno carotídeo, al igual que otros receptores de «volumen», son de hecho receptores de presión. Sin embargo, son capaces de funcionar de forma indirecta como receptores de volumen. Puede apreciarse cómo se produce esto último mediante la fórmula que relaciona la presión, el gasto cardíaco, y la resistencia vascular:

$$\text{Presión arterial media} = \text{gasto cardíaco} \times \text{resistencia vascular sistémica}$$

Así, la disminución del gasto cardíaco por depleción de volumen o enfermedad cardíaca primaria causará un descenso inicial de la presión arterial media, que puede detectarse por los barorreceptores del seno carotídeo. En modelos experimentales de insuficiencia cardíaca, por ejemplo, existe una disminución de la diuresis y un ascenso de la osmolaridad urinaria. Estos cambios pueden evitarse con la denervación de los barorreceptores carotídeos, indicando que el incremento de la liberación de ADH está gobernado por aferentes barorreceptores⁷⁶.

El producto de gasto cardíaco por resistencia vascular sistémica equivale en realidad a la disminución de la presión en el sistema circulatorio, es decir la presión media arterial menos la presión venosa media. Sin embargo, esta diferencia resulta normalmente tan pequeña (1 mm de Hg-7 mm de Hg) que sólo produce un pequeño error al ignorar la presión venosa.

La sensibilidad de los receptores de volumen es diferente a la de los osmorreceptores. Estos últimos responden a alteraciones de la P_{osm} de tan sólo el 1% (Fig. 6-7); por el contrario, pequeñas reducciones agudas de volumen que resultan suficientes para incrementar la secreción de renina y norepinefrina *apenas tienen efectos sobre la liberación de ADH*. De forma aguda, la ADH se secreta de forma no osmótica en humanos, sólo si existe la suficiente diferencia de volumen para producir una reducción de la presión sanguínea sistémica^{75,76}. Una vez que se produce hipotensión, existe un importante aumento de secreción de ADH por hiperosmolalidad (compárense Figs. 67-7 y 6-8)^{57,75}. La expansión leve y aguda de volumen apenas tienen efectos sobre la liberación de ADH en humanos⁷⁷.

Interacciones de los estímulos osmóticos y de volumen. Las células productoras de hormonas de los núcleos supraóptico y paraventricular reciben información de los receptores osmóticos y de volumen, y causan interacciones positivas o negativas^{57,58}. Así, la depleción de volumen potencia la respuesta de ADH a la hiperosmolalidad, pero puede evitar la inhibición de liberación de ADH, normalmente inducida por el descenso de la P_{osm} (Fig. 6-10)^{57,73,78}.

Estas relaciones a menudo son clínicamente relevantes. Por ejemplo, las situaciones hipovolémicas son causas frecuentes de retención hídrica e hiponatremia (véase Cap. 23). Esto se produce en parte debido a que la estimulación no osmótica de liberación de ADH evita la excreción normal del agua ingerida. Por otro lado, la expansión crónica de volumen, como en el hiperaldosteronismo primario, puede aumentar el umbral osmótico y producir un leve ascenso de la P_{osm} y la concentración plasmática de Na^+ ⁵⁸.

Otros factores que afectan a la secreción de ADH. La liberación de ADH también puede estar influida por cierta variedad de factores que no se relacionan directamente con el balance osmolal o de volumen (Tabla 6-2). La náusea probablemente sea el más potente, ya que puede causar un incremento de los niveles de ADH circulante de hasta 500 veces; no se comprende bien el papel fisiológico de esta respuesta ni el mecanismo por el que se produce⁷⁹.

En algunas circunstancias, estos estímulos adicionales para la liberación de ADH pueden resultar clínicamente importantes. Por ejemplo, en los pacientes quirúrgicos, pueden persistir niveles elevados de ADH durante varios días tras la intervención⁸⁰, una respuesta de estrés que parece estar mediada por aferentes del dolor⁸¹. Si en este caso se administra una sobrecarga de agua libre, pueden producirse retención de agua, hiponatremia grave y daños neurológicos potencialmente irreversibles⁸².

Por otro lado, el embarazo disminuye el umbral de osmorregulación para la liberación de ADH o la sed⁸⁵. Como consecuencia, existe una calibración inferior del osmostato, lo que provoca una disminución de 5 mEq/L aproximadamente de la concentración normal de Na^+ plasmático. Este cambio, que desaparece rápidamente tras el parto, puede estar mediado por el aumento de liberación de gonadotropina coriónica humana (hCG)⁸³. La hCG puede actuar indirectamente a través de la liberación de relaxina⁸⁴.

ALDOSTERONA

Los pasos a través de los que se produce la síntesis de esteroides en la corteza adrenal se ilustran en la Fig. 6-11. Las principales hormonas adrenales se sintetizan en diferen-

Figura 6-10. Influencia de la situación hemodinámica en la osmorregulación de ADH en humanos sanos. Los números dentro de los círculos se refieren al porcentaje de variación de volumen o presión; N corresponde al sujeto normovolémico y normotenso. La situación hemodinámica afecta tanto a la inclinación de la relación entre ADH y osmolalidad como al umbral osmótico para la liberación de ADH. (Adaptado de Robertson GL, Shelton RL, Athar S, *Kidney Int* 10:25, 1976. Autorizado por *Kidney International*.)

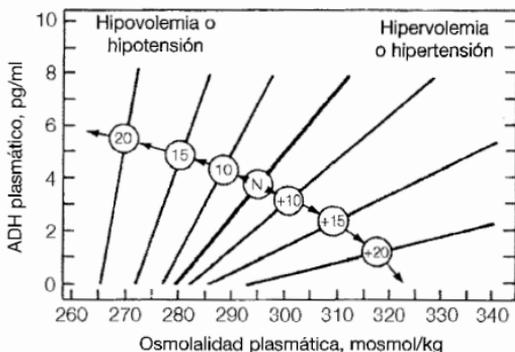


Tabla 6-2. Factores que influyen en la secreción de ADH

| Estimuladores | Inhibidores |
|-----------------------------------|-----------------|
| Hiperosmolaridad | Hipoosmolaridad |
| Hipovolemia | Hipervolemia |
| Estrés, p. ej., dolor | Etanol |
| Náuseas | Fenitoína |
| Embarazo | |
| Hipoglucemia | |
| Nicotina | |
| Morfina | |
| Otros fármacos (véase Tabla 23-3) | |

tes áreas de la corteza adrenal: la aldosterona en la zona glomerular, y los glucocorticoides (en particular el cortisol), andrógenos y estrógenos en las zonas fasciculada y reticular. La zona glomerular está preparada para la producción de aldosterona^{85,86}. Tiene una baja concentración de 17α -hidroxilasa, la enzima necesaria para la síntesis de cortisol y andrógenos. De forma más importante, los pasos finales para la conversión de corticoesterona en aldosterona, la adición de un grupo hidroxilo en la posición carbono 18 y su posterior oxidación en aldehído, se produce sólo en la zona glomerular^{85,86}. Estas dos reacciones están mediadas por una única enzima multifuncional del citocromo P450 denominada aldosterona sintetasa (o corticoesterona metiloxidasa)⁸⁶⁻⁸⁸, cuya actividad normalmente está suprimida en la zona fasciculada. Esta supresión es importante fisiológicamente porque previene que la secreción de aldosterona se encuentre regulada de forma inapropiada por la ACTH.

La aldosterona sintetasa presenta un 95 % de homología con la 11-hidroxilasa (que transforma el deoxicortisol en cortisol en la zona fasciculada), y sus genes se localizan en la misma región del cromosoma 8⁸⁹. Esta relación resulta clínicamente importante en el trastorno familiar de hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides. En esta patología se forma un gen quimérico, que contiene la porción reguladora de la 11β -hidroxilasa y la región sintetizadora de la aldosterona sintetasa, de forma que la porción reguladora de la 11β -hidroxilasa hace de la síntesis de aldosterona un proceso ACTH-dependiente⁹⁰.

Acciones

La aldosterona actúa principalmente en la nefrona distal para aumentar la reabsorción de Na^+ y Cl^- y la secreción de K^+ y H^+ (Fig. 6-12). Como otras hormonas esteroideas, la aldosterona actúa mediante la difusión en la célula tubular y luego insertándose en un receptor citosólico específico (véase Fig. 6-3)^{5,91}. El complejo hormona-receptor migra más tarde hacia el núcleo, donde interacciona sobre localizaciones específicas de la cromatina nuclear para potenciar el ARN mensajero y la transcripción del ARN ribosómico. Esto, a su vez, se traduce en la síntesis de nuevas proteínas denominadas proteínas inducidas por la aldosterona (AIP)^{92,93}. El tiempo requerido para estos procesos corresponde a un

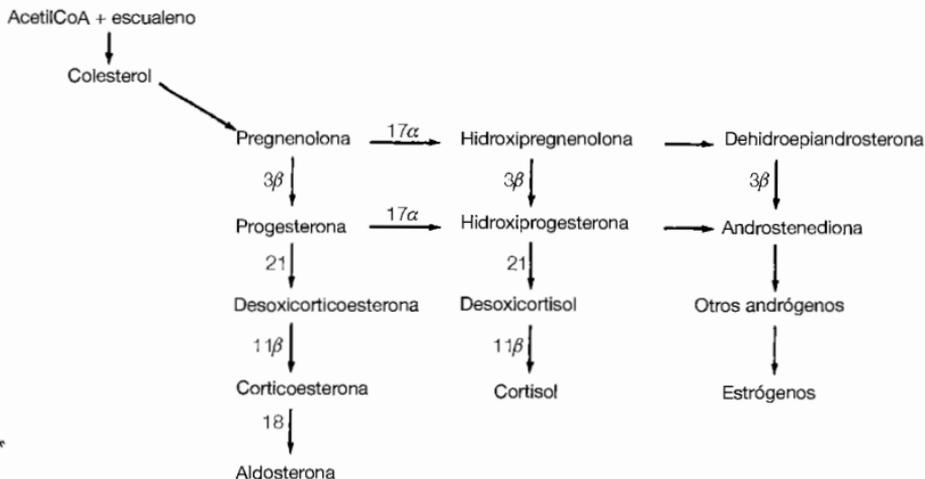


Figura 6-11. Esquema de las vías de biosíntesis de los esteroides suprarrenales. Los números de las flechas corresponden a las enzimas específicas; 17α equivale a 17α -hidroxilasa; 3β equivale a 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa; 21 equivale a 21 -hidroxilasa; 11β equivale a 11β -hidroxilasa; 18 corresponde al proceso de dos pasos que supone la adición de un aldehído en la posición carbono 18. Las últimas reacciones se producen sólo en la zona glomerular, que es el lugar de la secreción de aldosterona.

periodo de latencia de unos 90 minutos antes de que se afecte la excreción de electrolitos.

No se conoce aún cómo actúan estas proteínas. La aldosterona incrementa la presencia de la subunidad β y promueve la fosforilización de las subunidades β y γ en los canales de Na^+ de la membrana luminal, a través de los cuales penetra el Na^+ dentro de las células^{94,95}. Una AIP precoz es la serinaquinasa, que parece regular la actividad de los canales de Na^+ ^{96,97}. Otra AIP es una K-ras2, pero se desconocen sus efectos⁹⁸.

Cortisol como mineralocorticoide. El cortisol, que circula en concentraciones muy superiores a las de la aldosterona, se une con igual afinidad a los receptores de la misma⁹⁹. Sin embargo, el cortisol no actúa como un mineralocorticoide debido a que los tejidos diana, como las células sensibles a la aldosterona de los túbulos colectores y las glándulas salivares, poseen enzimas, como la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que transforma el cortisol en cortisona y otros metabolitos inactivos^{6,110,101}. Así, sólo la aldosterona activa fisiológicamente el receptor. Sin embargo, si la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa se inactiva, el cortisol puede actuar como un mineralocorticoide endógeno, favoreciendo las manifestaciones del hiperaldosteronismo primario como la hipertensión, la hipocalcemia y la alcalosis metabólica (véase Cap. 27). Un ejemplo es la ingestión crónica de licorice, que contiene ácido glicorretínico, un inhibidor de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa^{101,102}.

CiNa y potasio. Los principales lugares de actuación de la aldosterona son el segmento de conexión y los túbulos colectores^{103,104}. Su efecto varía según el tipo específico de

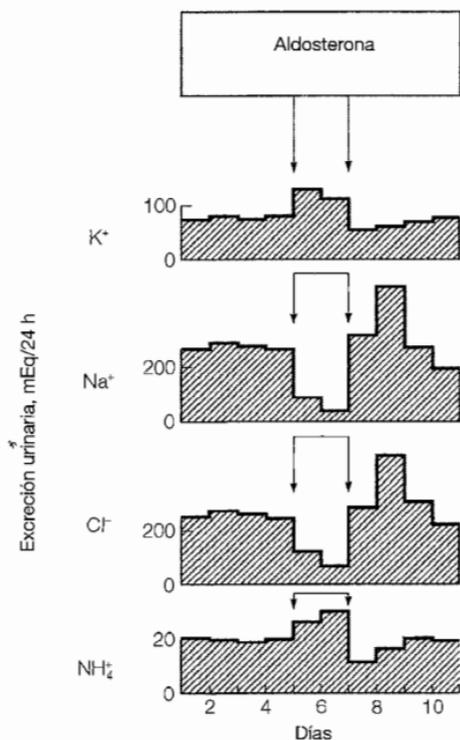


Figura 6-12. Efecto de la aldosterona sobre la excreción diaria de K^+ , Na^+ , Cl^- y H^+ (como NH_4^+) por la orina en un sujeto normal con una dieta de aporte constante. El efecto más prominente cuantitativamente es la intensa reducción de la excreción de $ClNa$. (De Liddle GW1, Arch Intern Med 102:998, 1958. Utilizado con la autorización de la American Medical Association, copyright 1958.)

célula afectada. Quizá los más importantes son la reabsorción de $ClNa$ y la secreción de K^+ en el segmento de conexión y en las células principales del túbulo colector cortical¹⁰⁵⁻¹⁰⁷; también parece promover la reabsorción de Na^+ , pero no la secreción de K^+ en el túbulo colector papilar (medular interno)¹⁰⁸.

El modelo celular que reproduce estos procesos se muestra en la Figura 5-2. La aldosterona estimula el transporte iónico en estas células, aumentando el número de canales abiertos de Na^+ y K^+ en la membrana luminal y la actividad de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ en la membrana basolateral^{15,91,94,106}. Por ejemplo, una dieta decreciente en Na^+ (que se asocia con un aumento de la liberación de aldosterona) puede incrementar el número de canales abiertos de Na^+ por célula desde menos de 100 hasta aproximadamente 3.000¹⁰⁹. Tanto la apertura de canales previamente silentes como la inserción de nuevos canales en la membrana luminal parecen contribuir a esta respuesta^{94,110}.

La elevación de la permeabilidad luminal al Na^+ inducida por la aldosterona promueve la difusión de Na^+ hacia el interior de las células tubulares; este Na^+ regresa luego a la circulación sistémica por la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ ⁵. El movimiento de Na^+ a través de este canal es electrogénico, pues crea una diferencia de potencial negativo en la luz. La electroneutralidad se mantiene en este caso mediante la reabsorción pasiva de Cl^- a través de las vías paracelulares o por la secreción de K^+ desde la célula hacia la luz. La reabsorción de Na^+ también favorece la secreción de K^+ por un segundo mecanismo: el

transporte de Na^+ reabsorbido fuera de la célula por la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ incrementa la entrada de K^+ a través de la membrana basolateral. El aumento secundario de la concentración de K^+ permite la secreción continua de K^+ , que es el principal determinante de la excreción urinaria de K^+ (véase Cap. 12.)

El aumento de la permeabilidad luminal para el Na^+ representa una acción hormonal fundamental, pues el bloqueo de estos canales con el diurético amilorida previene al menos transitoriamente el aumento de secreción de K^+ inducido por la aldosterona, la permeabilidad luminal de K^+ y la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ ^{106,111}. Así, estos últimos efectos en parte son secundarios al aumento de la entrada de Na^+ ; por ejemplo, una elevación de la concentración celular de Na^+ incrementa rápida y directamente el número de bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ en la membrana basolateral¹¹². Sin embargo, este aumento de actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ está inducido probablemente en parte por la aldosterona, pues algunas proteínas inducidas por la aldosterona pueden ser subunidades de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ ^{5,113}.

Hidrógeno. El efecto de estimulación de la aldosterona sobre la secreción de H^+ se produce en células de los túbulos colectores diferentes a las que transportan el Na^+ : en las células intercaladas de la corteza y en las células tubulares de la médula externa^{114,115}. Estas células, como las células principales que reabsorben Na^+ , son capaces de responder a la aldosterona porque contienen receptores para mineralocorticoides¹¹⁶. Su principal función, en condiciones normales, es la secreción de H^+ a través de las bombas $\text{H}^+\text{-ATPasa}$ de la membrana apical; no contribuyen a la reabsorción neta de Na^+ (véase Fig. 5-3).

La aldosterona también estimula indirectamente la secreción de H^+ en la corteza a través de su efecto sobre la reabsorción de Na^+ en las células principales. La generación asociada de un potencial negativo en la luz crea un gradiente eléctrico favorable a la acumulación de H^+ en la luz¹¹⁷. Estos efectos de la aldosterona son probablemente permisivos, pues existen pocas evidencias de que el balance ácido-base influya directamente sobre la liberación de aldosterona.

Efectos extrarrenales. La aldosterona reduce la concentración de Na^+ e incrementa la de K^+ en las secreciones salivales y colónicas y en el sudor^{5,118}. Estos cambios, generalmente, son de limitada importancia fisiológica, aunque la secreción colónica de K^+ puede constituir una ruta importante de eliminación de K^+ en pacientes con enfermedad renal terminal¹¹⁹.

Control de la secreción de aldosterona

La aldosterona desempeña un papel importante en el mantenimiento del equilibrio del volumen y del K^+ a través de sus efectos sobre la excreción de ClNa y de K^+ ¹²⁰. Así, es lógico que la angiotensina II (cuya producción varía inversamente con respecto al volumen) y la elevación de la concentración de K^+ sean los principales estímulos de la secreción de aldosterona.

La angiotensina II y la hipercalemia actúan en la zona glomerular, promoviendo la

conversión del colesterol en progesterona y, lo que es más importante, de la corticoesterona en aldosterona mediante la estimulación de la aldosterona sintetasa (Fig. 6-11)^{121,122}. Por ejemplo, la restricción crónica de sodio causa un incremento de diez veces del ARN mensajero de la aldosterona sintetasa y la actividad de la misma (estimulada por el incremento de la conversión de corticoesterona en aldosterona)¹²².

La liberación de aldosterona también puede afectarse por otros factores, siendo potenciada por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la hiponatremia, y suprimida por el PNA (véase «Péptido natriurético auricular», más adelante).

Sistema renina-angiotensina. El estímulo del volumen sobre la secreción de aldosterona está mediado fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina (véase Cap. 2)^{123,124}. En los sujetos normales tanto la actividad de la renina plasmática como la liberación de aldosterona varían inversamente al aporte de Na^+ (Fig. 6-13). Por ejemplo, un aumento del aporte de Na^+ inicialmente expande el volumen extracelular, lo que causa la reducción de la producción de renina y aldosterona. Estos cambios permiten la excreción del exceso de Na^+ mediante la reducción de la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal (el lugar de acción de la angiotensina II) y en los túbulos colectores corticales y papilares (los lugares de acción de la aldosterona)^{106,108,125}. El PNA, cuya secreción está aumentada por la expansión de volumen, puede contribuir a la supresión de la liberación de aldosterona en este caso (véase más adelante).

Por otro lado, una reducción del volumen circulante efectivo potenciará la secreción de renina y, por lo tanto, de aldosterona. La retención secundaria de Na^+ devolverá el volumen a la normalidad. La importancia de la renina en esta secuencia se demuestra por la pérdida del estímulo hipovolémico para la liberación de aldosterona en los pacientes nefrectomizados¹²⁶.

Concentración plasmática de K^+ . La secreción de aldosterona se estimula por el K^+ , aumentando de forma lineal si la concentración de K^+ asciende por encima de 3,5 mEq/L^{127,128}. Esto representa un efecto directo sobre la zona glomerular¹²⁹ y es extremadamente sensible, pues incrementos de la concentración plasmática de K^+ de tan sólo 0,1 mEq/L–0,2 mEq/L pueden inducir elevaciones significativas en la liberación de aldosterona¹²⁷. Este aumento resultante de la excreción de K^+ devuelve la concentración plasmática de K^+ a la normalidad (Fig. 6-14)^{107,120}.

Parece existir una interacción positiva entre K^+ y angiotensina II, de forma que la presencia de un estímulo para la producción de aldosterona incrementa la respuesta al otro^{128,130}. Este sinergismo, en parte, puede influir en la activación de un sistema renina-angiotensina local *intradrenal*. En las células de la zona glomerular, por ejemplo, un aumento de la concentración de K^+ extracelular potencia la liberación de renina y angiotensina II adrenal^{131,132}. Además, el aumento asociado de secreción de aldosterona está disminuido por la presencia de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) que reduce la producción local de angiotensina II^{131,132}.

ACTH. La ACTH, liberada por la hipófisis anterior, favorece la síntesis y la liberación de glucocorticoides y andrógenos adrenales mediante el aumento de la expresión genética de ciertas enzimas adrenales, que incluyen la 17α -hidroxilasa, 21-hidroxilasa y 11β -

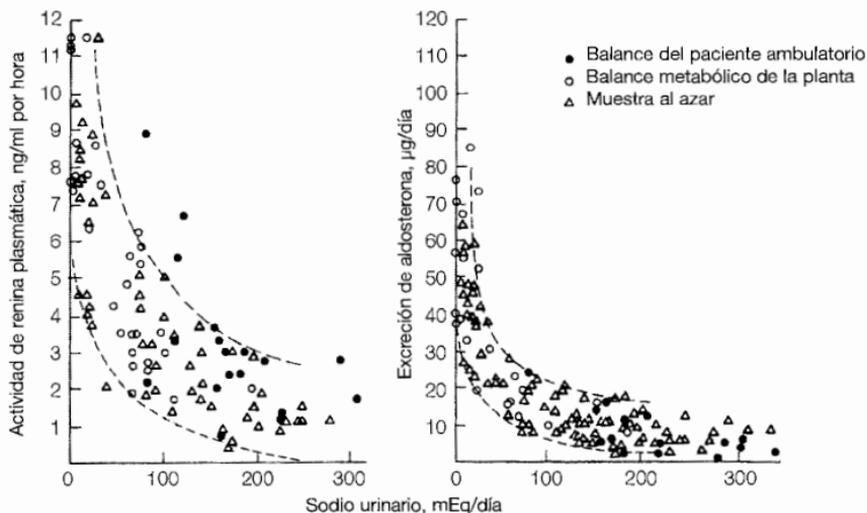


Figura 6-13. Relación entre la actividad de renina plasmática y la excreción urinaria de aldosterona en 24 horas respecto a la tasa de excreción diaria de sodio, como estimación del aporte diario de Na^+ . Para sujetos normales, los datos muestran una relación inversa entre el aporte diario de Na^+ y la secreción de renina y aldosterona. (De Laragh JH, Baer I, Brunner HR, et al, Am J Med 52:633, 1972. Utilizado con autorización.)

hidroxilasa⁸⁶. Esto causa un aumento transitorio de la secreción de aldosterona que está mediado por la activación de la adenil-ciclasa y por un pequeño aumento de la entrada de Ca^{2+} ¹³³. La limitación de la respuesta al ACTH se debe a dos factores:

- La superproducción de desoxicorticoesterona (Fig. 6-11), un esteroide ACTH dependiente con actividad mineralocorticoide relativamente potente. La retención secundaria de líquidos disminuye la secreción de renina y, como consecuencia, de aldosterona.
- La inducción de la actividad 17α -hidroxilasa por la ACTH en la zona glomerular, convirtiendo este segmento en productor de cortisol; esto constituye una respuesta adecuada cuando la producción de ACTH está estimulada crónicamente en los pacientes graves¹³⁴.

Concentración plasmática de sodio. La secreción de aldosterona puede aumentarse por la hiponatremia y reducirse por la hipernatremia^{135,136}. Estos cambios pueden apreciarse con una alteración de tan sólo 4 mEq/L-5 mEq/L en la concentración plasmática de Na^+ . Sin embargo, la concentración plasmática de Na^+ no desempeña un papel importante en la modulación de la liberación de aldosterona en los sujetos normales, pues se mantiene relativamente constante (\pm 1%-2%) por el efecto de la ADH y la sed (véase anteriormente). Incluso cuando existe hiponatremia, su efecto sobre la aldosterona frecuentemente se *anula por cambios simultáneos en el volumen circulante eficaz*. Por ejemplo, la secreción de aldosterona aumenta en el paciente hiponatrémico con depleción de volumen, pero puede reducirse en pacientes con expansión de volumen, como en la secreción inadecuada de ADH¹³⁷.

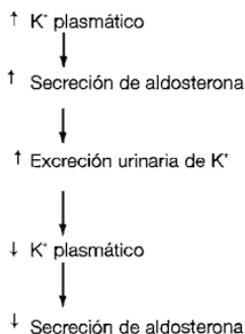


Figura 6-14. Papel de la aldosterona en la homeostasis del potasio.

Mantenimiento del balance sodio-potasio

Dado que la aldosterona afecta al manejo tanto del Na^+ como del K^+ , es esperable que la regulación de la excreción de un ion interfiera con la del otro. Esto no ocurre por dos efectos adicionales: (1) la secreción de K^+ depende estrechamente de la tasa de sodio y agua en el túbulo colector cortical (véase Cap.12), y (2) el balance de K^+ puede influir en la reabsorción de Na^+ en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle (y quizás en el túbulo proximal)^{138, 139}.

En la Tabla 6-3 se explica cómo estos factores interactúan permitiendo que la excreción de Na^+ y de K^+ se regule de forma independiente. Por ejemplo, la depleción de volumen circulante eficaz activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta respuesta reduce adecuadamente la excreción de Na^+ , incrementando la reabsorción de ambos en el túbulo proximal (a través de la angiotensina II) y en la nefrona distal (a través de la aldosterona). Por otro lado, la excreción de K^+ no se afecta de forma importante en este caso¹⁴⁰, el aumento de reabsorción proximal reduce el aporte distal de líquido, contrarrestando el efecto estimulante de la aldosterona. Esto explica por qué los pacientes con insuficiencia cardíaca o cirrosis no tratados (con depleción de volumen eficaz por vasodilatación sistémica (véase Cap. 16) no desarrollan de forma espontánea pérdidas de K^+ e hipocalemia, incluso aunque la secreción de aldosterona esté frecuentemente elevada.

La carga de sodio invierte esta secuencia, pues la excreción de Na^+ se encuentra elevada, mientras que se mantiene el balance de K^+ debido a los efectos inhibidores que suponen el incremento del aporte distal y la reducción de la secreción de aldosterona¹⁴¹. Sin embargo, si la liberación de aldosterona no está disminuida por la presencia de un adenoma suprarrenal no suprimible, se producirá la pérdida de K^+ con hipocalemia¹⁴¹. Así, la administración de una dieta rica en Na^+ se emplea como prueba diagnóstica del hiperaldosteronismo primario.

Por otro lado, la sobrecarga de K^+ potencia la secreción de aldosterona y puede reducir el transporte de Na^+ en el asa¹³⁹. Como consecuencia, el aumento de la reabsorción de Na^+ en el túbulo colector cortical inducido por la aldosterona se contrarresta por la elevación de suministro de Na^+ desde los segmentos más proximales. El resultado es un aumento adecuado de la excreción de K^+ con escasos cambios de Na^+ .

Tabla 6-3. Interrelaciones entre la aldosterona y el equilibrio Na^+/K^+

| Estado Clínico | Secreción de aldosterona | Reabsorción proximal o de asa | Aporte distal Na^+ | Δ Excreción urinaria | |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| | | | | Na^+ | K^+ |
| Depleción Na^+ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | 0 |
| Sobrecarga Na^+ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | 0 |
| K^+ | ↑ | ↓ | ↑ | 0 | ↑ |
| Depleción K^+ | ↓ | ↑ | ↓ | 0 | ↓ |

Escape de aldosterona

Si se administra aldosterona a un sujeto normal con adecuado aporte de sal, inicialmente se produce una retención de ClNa y agua con pérdida de K^+ , con aumento de la presión sanguínea, ganancia ponderal y depleción de potasio. Sin embargo, tras una ganancia de aproximadamente 3 kg, comienza una diuresis espontánea; con retorno del volumen plasmático a la normalidad (Fig. 6-15)^{142,143}.

Este fenómeno se denomina *escape de aldosterona*¹⁴⁴. Sin embargo, no representa una resistencia a la aldosterona, pues continúa la pérdida de K^+ ¹⁴², y el túbulo colector cortical permanece sensible a la aldosterona¹⁴⁵. El fenómeno de escape parece deberse, más bien, al descenso de la reabsorción de Na^+ en otros segmentos de la nefrona, quizás en el asa de Henle o en el túbulo colector papilar¹⁴³. En esta respuesta se cree que intervienen de forma importante dos factores inducidos por la expansión inicial de volumen: el aumento de la secreción de PNA, que incrementa la tasa de filtración glomerular y disminuye la reabsorción de Na^+ en el túbulo colector medular interno (véase «Péptido natriurético auricular», más adelante), y la elevación de la presión sanguínea sistémica (Fig. 6-15)¹⁴⁴. Tanto los animales como los humanos demuestran una íntima relación temporal en la que el aumento de los niveles plasmáticos de PNA precede 1 ó 2 días al comienzo de la natriuresis^{146,147}. Sin embargo, el papel del PNA es incierto. Los estudios en animales con déficit de PNA mediante inmunización, revelan que no se altera el fenómeno de escape, lo que indica que el PNA puede contribuir en la natriuresis pero no es esencial para que se produzca¹⁴⁸.

Por otro lado, puede evitarse el escape si se coloca un pinzamiento alrededor de la aorta suprarrenal para mantener la presión arterial a nivel basal (véase Fig. 8-9)¹⁴⁹. Además, la expansión continua de volumen puede causar, en este caso, edema pulmonar y un mayor grado de hipertensión¹⁴⁹. La capacidad de aumentar la presión de perfusión renal para limitar el grado de retención de Na^+ se denomina natriuresis presiva. El lugar de acción de este efecto hemodinámico no está claro, pues varios segmentos de la nefrona pueden afectarse (véase pág. 272)^{144,150}.

La correlación clínica del escape de aldosterona se aprecia en pacientes con hiperaldosteronismo primario, con sobreproducción autónoma de aldosterona (véase Cap. 27)¹⁵¹. En este caso se producen de forma característica hipocalcemia e hipertensión pero no edema, pues se evita la retención continua de líquidos.

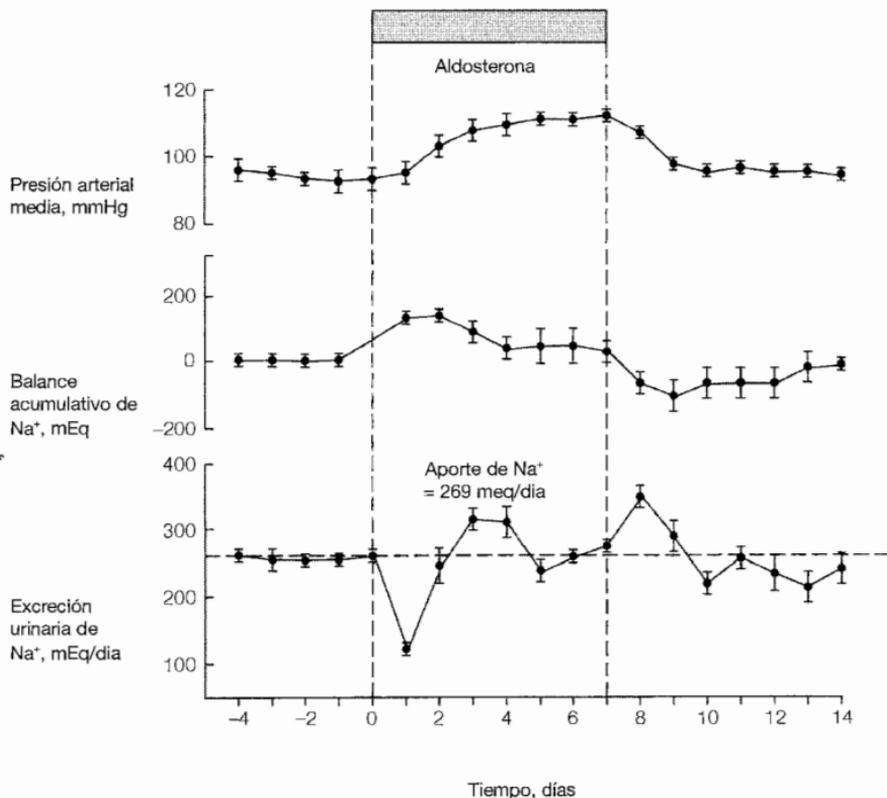


Figura 6-15. Fenómeno del escape a la aldosterona en perros. La combinación de la administración de aldosterona y la ingestión de una dieta rica en Na⁺ causa inicialmente retención de Na⁺, expansión de volumen e incremento de la presión sanguínea sistémica. Sin embargo, después de varios días, se produce una diuresis espontánea, que devuelve el balance de Na⁺ a la normalidad, pero con persistencia de la hipertensión. Aunque no se muestra el empleo del pinzamiento suprarrenal para evitar el aumento de la presión arterial renal, previene la natriuresis y se asocia con retención progresiva de líquidos e hipertensión. (De Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ, Hypertension 6 (suppl 1): I-183, 1983. Utilizado con autorización de la American Heart Association, Inc.)

PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR

La expansión del volumen extracelular con una sobrecarga de Na⁺ causa un aumento adecuado de excreción de Na⁺. Inicialmente se creía que esta respuesta podía explicarse por un aumento de la tasa de filtración glomerular (GFR) o una reducción en la secreción de aldosterona. Sin embargo, si se evita el aumento de GFR y se administran grandes dosis de aldosterona puede no disminuir la excreción de la sobrecarga de Na⁺¹⁵². Además, los experimentos de circulación cruzada entre animales con expansión de volumen y otros eurolémicos sugieren que la respuesta natriurética está mediada, al menos en parte, por uno o varios factores humorales¹⁵², de los que forma parte el PNA.

El PNA se libera por las células miocárdicas de la aurícula y en algunos casos por los ventrículos, y circula fundamentalmente como un polipéptido de 28 aminoácidos que contiene los aminoácidos⁹⁹⁻¹²⁶ del extremo C terminal del pro-PNA¹⁵³⁻¹⁵⁵. La mayor parte de las acciones fisiológicas del PNA parecen estar mediadas por su inserción a receptores específicos de la membrana celular, con la consiguiente activación de la guanililciclasa^{3,12} y la formación de GMP cíclico^{3,156-158,159}.

Acciones

El PNA tiene dos acciones principales: es un vasodilatador directo, que disminuye la presión sanguínea sistémica y aumenta la excreción urinaria de Na^+ y agua^{154,157,159}. Los efectos natriuréticos y diuréticos de esta hormona pueden estar mediados por una variedad de cambios renales y extrarrenales. Por ejemplo, en el riñón el PNA aumenta directamente la GFR y reduce la reabsorción de Na^+ ; la acción natriurética parece ser debida fundamentalmente a la inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo colector medular^{156,160-162}. En comparación, el túbulo colector medular externo parece no afectarse¹⁶².

Aunque esta acción resulta controvertida, el PNA también puede disminuir la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal (principalmente en las nefronas yuxtaglomerulares profundas). Esta respuesta puede estar mediada por un incremento de la presión hidráulica capilar peritubular (véase Cap. 3) y/o por la liberación local de dopamina¹⁶³. Existen pruebas indirectas en humanos de que el PNA puede tener una acción proximal, en la que las excreciones de fosfato y litio (que se reabsorben casi totalmente en el túbulo proximal) se incrementan por el PNA¹⁶⁴.

El papel relativo del incremento de la filtración y el descenso de la reabsorción inducidos por el PNA sobre la natriuresis es incierto. Algunos investigadores postulan que el descenso de la reabsorción de Na^+ en el túbulo colector constituye la respuesta inicial, pues la concentración de PNA requerida para conseguir este efecto es significativamente menor que la requerida para afectar a los glomérulos¹⁶⁵. Con la expansión importante de volumen y los niveles superiores de PNA, el incremento de la GFR puede contribuir al efecto natriurético. Por otro lado, dos tipos de pruebas sugieren que el incremento de la carga filtrada puede ser esencial: (1) la natriuresis puede evitarse si no se produce aumento de la GFR y (2) el bloqueo de los canales de Na^+ de los túbulos colectores sin incremento de la GFR (con un diurético ahorrador de potasio como la amilorida) se produce sólo una moderada natriuresis¹⁶⁶.

El aumento de la tasa de filtración glomerular inducido por el PNA se asocia con pequeños o nulos cambios del flujo renal, lo que sugiere que el PNA produce dilatación arteriolar aferente o constricción arteriolar eferente (véase pág. 38)^{157,167}. El efecto tubular directo, en comparación, parece estar mediado por el GMP cíclico dependiente de la proteinquinasa, que cierra los canales de Na^+ a través de los cuales penetra normalmente en la célula (véase Fig. 5-4)^{13, 156}.

Además de estos efectos tubulares y glomerulares, el PNA presenta otras acciones que también favorecen el aumento de secreción de Na^+ y agua. Puede reducir la liberación de renina basal, inhibir la secreción de aldosterona inducida por angiotensina II y potasio (esta última a través de una acción directa sobre la glándula suprarrenal), inhibir

el incremento de la reabsorción proximal de Na^+ y la liberación de aldosterona inducidas por la angiotensina II y disminuir la respuesta del túbulo colector a la ADH¹⁶⁸⁻¹⁷¹. Así, la disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona que se observa con la expansión de volumen puede estar en parte mediada por el PNA.

Otras acciones. El PNA puede sintetizarse por gran variedad de tejidos distintos a la aurícula, lo que sugiere efectos locales autocrinos o paracrinos. Por ejemplo, el PNA se produce en la pared vascular, donde disminuye el crecimiento del endotelio y el músculo liso vascular¹⁷².

Control de la secreción de PNA

El PNA se libera principalmente desde la aurícula como respuesta a la expansión de volumen, que se percibe como un incremento de la distensión auricular^{173,174}. Aunque ambas aurículas parecen contribuir^{175,176}, existe evidencia de que la aurícula derecha puede ser cuantitativamente más importante¹⁷⁶. Además, la sobrecarga cardiaca crónica, como la que se produce en la insuficiencia cardiaca congestiva, puede reclutar la producción de hormona por las células miocárdicas de los ventrículos^{177,178} y, al menos en animales, por los pulmones¹⁷⁹. También existen pruebas de que los barorreceptores de la carótida y del riñón contribuyen a la liberación del PNA enviando señales aferentes al cerebro¹⁸⁰.

Los estudios en humanos y animales de experimentación generalmente han mostrado que la liberación del PNA asciende en los estados de hipervolemia. Se incluyen la insuficiencia cardiaca^{175,177}, el escape a la aldosterona^{146,147}, el fracaso renal¹⁸¹ y los alimentos ricos en sal¹⁸². Además, el aumento de secreción del PNA puede revertirse por el tratamiento adecuado de la insuficiencia cardiaca o, en el fracaso renal, mediante la extracción del exceso de líquido con diálisis o restricción de la ingesta de Na^+ ^{181,183}.

Papel fisiológico. A pesar de las múltiples localizaciones sobre las que el PNA puede afectar tanto a la excreción de Na^+ como su liberación adecuada en respuesta a las variaciones de volumen, *el papel fisiológico del PNA como agente natriurético se desconoce*^{166,184,185}. Los estudios en humanos han mostrado que la infusión del PNA sólo produce una moderada natriuresis, quizá porque el descenso simultáneo de la presión sanguínea inducida por el PNA contrarresta su efecto natriurético^{154,186}. Las siguientes observaciones son compatibles con un papel permisivo de la hemodinámica en la respuesta renal al PNA:

- Al disminuir la presión arterial renal se bloquea el efecto natriurético del PNA, mientras que sólo se reduce ligeramente por un diurético de asa como la furosema¹⁸⁷.
- Los ratones transgénicos con un gen extra de PNA tienen niveles plasmáticos de PNA diez veces superiores a los normales¹⁸⁶. Estos animales tienen una presión sanguínea reducida y el balance de sodio permanece normal. Sin embargo, si se eleva la presión sanguínea por expansión de volumen, el efecto natriurético del PNA se pone de manifiesto, lo que provoca el aumento significativo de la excreción de sodio.

- Los pacientes con insuficiencia cardíaca y cirrosis tienen niveles elevados del PNA pero retienen Na^+ con avidez (véase Cap. 16). En animales de experimentación, esta aparente resistencia al PNA puede revertirse aumentando la presión de perfusión renal hasta los niveles normales^{188,189}.

En resumen, no se ha probado el papel excretor del PNA como agente natriurético, y es posible que la urodilatina y el péptido natriurético cerebral sean hormonas natriuréticas más importantes (véase más adelante). La importancia fisiológica de la mayor parte de las hormonas se ha demostrado, en parte, eliminándolas de su lugar de producción; desafortunadamente, el origen cardíaco del PNA limita esta posibilidad.

Una definición más completa del papel del PNA requeriría disponer de antagonistas de esta hormona o de su receptor. La inyección de un anticuerpo contra el PNA disminuye significativamente la excreción basal de sodio, atenúa la respuesta natriurética frente a la expansión de volumen, y desciende la tasa, ya disminuida, de excreción de sodio en la insuficiencia cardíaca^{190,191}. Se han hecho observaciones similares en animales con resistencia al PNA conseguida mediante inmunización¹⁴⁸. Así, el PNA puede desempeñar un papel importante en la regulación diaria de la excreción de Na^+ , aunque es probable que las variaciones de angiotensina II y aldosterona sean de mayor importancia¹⁶⁶.

A pesar de este papel preciso, *la resistencia al PNA no influye en la respuesta a la expansión crónica de volumen*, como la inducida por sobrecarga oral de sal o por escape a los mineralocorticoides (véase «Aldosterona» anteriormente)¹⁴⁸. Este hallazgo, que es similar al mantenimiento del balance de Na^+ con exceso o déficit de aldosterona, indica que otros factores (como la natriuresis presiva) pueden ser compensadores si el papel normalmente importante del PNA se encuentra alterado (véase pág. 272).

Aunque la diuresis inducida por el PNA es de dudosa importancia fisiológica, puede resultar farmacológicamente útil si la duración de la acción se prolonga. Tanto en animales como en humanos, la administración de un inhibidor de endopeptidasa (que enlentece la degradación del PNA) y/o el inhibidor de fosfodiesterasa del GMP cíclico (que enlentece la degradación del segundo mensajero), produce una natriuresis relativamente importante con escasos efectos sobre la presión sanguínea sistémica^{184,192-194}.

La respuesta natriurética frente a la inhibición de endopeptidasa puede potenciarse mediante la administración simultánea de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) que revierte tanto la vasoconstricción como el aumento de la reabsorción proximal inducido por la angiotensina II¹⁹⁵. Esta interacción puede ser importante para el tratamiento de los edemas en pacientes con insuficiencia cardíaca, pues la mayoría de los pacientes se trata con inhibidores de la ECA para reducir la sobrecarga sistémica (véase Cap.16)¹⁹⁶.

Urodilatina. En la orina humana se ha identificado una hormona semejante al PNA denominada urodilatina^{197,198}. El PNA es un péptido de 28 aminoácidos que consta de los aminoácidos 99-126 del extremo C-terminal del proPNA; la urodilatina consta de los aminoácidos⁹⁵⁻¹²⁶.

La urodilatina parece producirse dentro del riñón, pues sus niveles plasmáticos son indetectables. El túbulo distal produce una prohormona semejante al PNA que, a través

de un proceso, que puede ser exclusivo del riñón, puede convertirse en el precursor de la urodilatina¹⁹⁹. La urodilatina no parece catabolizarse por las endopeptidasas que metabolizan el PNA.

Las características de la urodilatina permiten que se adapte para la regulación de la excreción de sodio pues, a diferencia del PNA, el efecto de la urodilatina no está limitado por la hipotensión sistémica o el catabolismo local. La ausencia de catabolismo por endopeptidasas puede favorecer que una mayor cantidad de urodilatina alcance su lugar de acción en la nefrona en comparación con el PNA.

Los estudios iniciales sugieren que la excreción de sodio varía en una relación más estrecha con las variaciones en la excreción de urodilatina que con los niveles plasmáticos del PNA^{197,198}. Al administrarla en infusión, la urodilatina parece tener una potencia natriurética similar a la del PNA²⁰⁰. Se desconoce aún como puede regularse la liberación de urodilatina.

Péptido natriurético cerebral. El péptido natriurético cerebral (PNC) es una hormona natriurética homóloga con respecto al PNA. Se identificó inicialmente en el cerebro, pero también se encuentra en el corazón, en especial en los ventrículos²⁰¹. La concentración circulante del PNC es inferior al 20 % del PNA en sujetos normales, pero puede alcanzar o superar al PNA en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

El papel fisiológico de esta hormona permanece aún por determinar. La infusión de PNC en voluntarios normales sugiere que el compuesto tiene una actividad natriurética similar a la del PNA²⁰². Además, puede ser el responsable del síndrome de pérdida de sal cerebral que puede acompañarse de graves daños neurológicos, con hemorragia subaracnoidea²⁰³.

Péptido natriurético tipo C. El péptido natriurético tipo C (PN-C) se parece estructuralmente a los demás péptidos natriuréticos. Activa el GMP cíclico a través de un receptor diferente al del PNA y el PNC. El PN-C se produce por las células vasculares endoteliales y en el riñón^{204,205}. Los estudios iniciales sugieren que su función principal pueda ser la regulación del flujo sanguíneo local. Sin embargo, su papel patofisiológico en humanos no está claro, pues su administración a dosis bajas apenas tiene efecto sobre la hemodinámica sistémica, sobre la función renal o sobre el sistema renina-angiotensina²⁰⁶.

Marcador de la función ventricular izquierda. Los niveles plasmáticos de PNA y PNC pueden ser útiles como marcadores de la disfunción ventricular izquierda asintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca²⁰⁷⁻²⁰⁹. En este caso, el incremento de la presión de llenado cardíaco estimula la liberación de dichas hormonas natriuréticas.

PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas se derivan del metabolismo del ácido araquidónico, siendo catalizado el primer paso por la enzima ciclooxigenasa (COX) (Fig. 6-16). Estas hormonas se producen en varias localizaciones dentro del riñón, que incluyen el endotelio glomerular y vascular, las células de los túbulos colectores tubulares medulares y corticales, estos

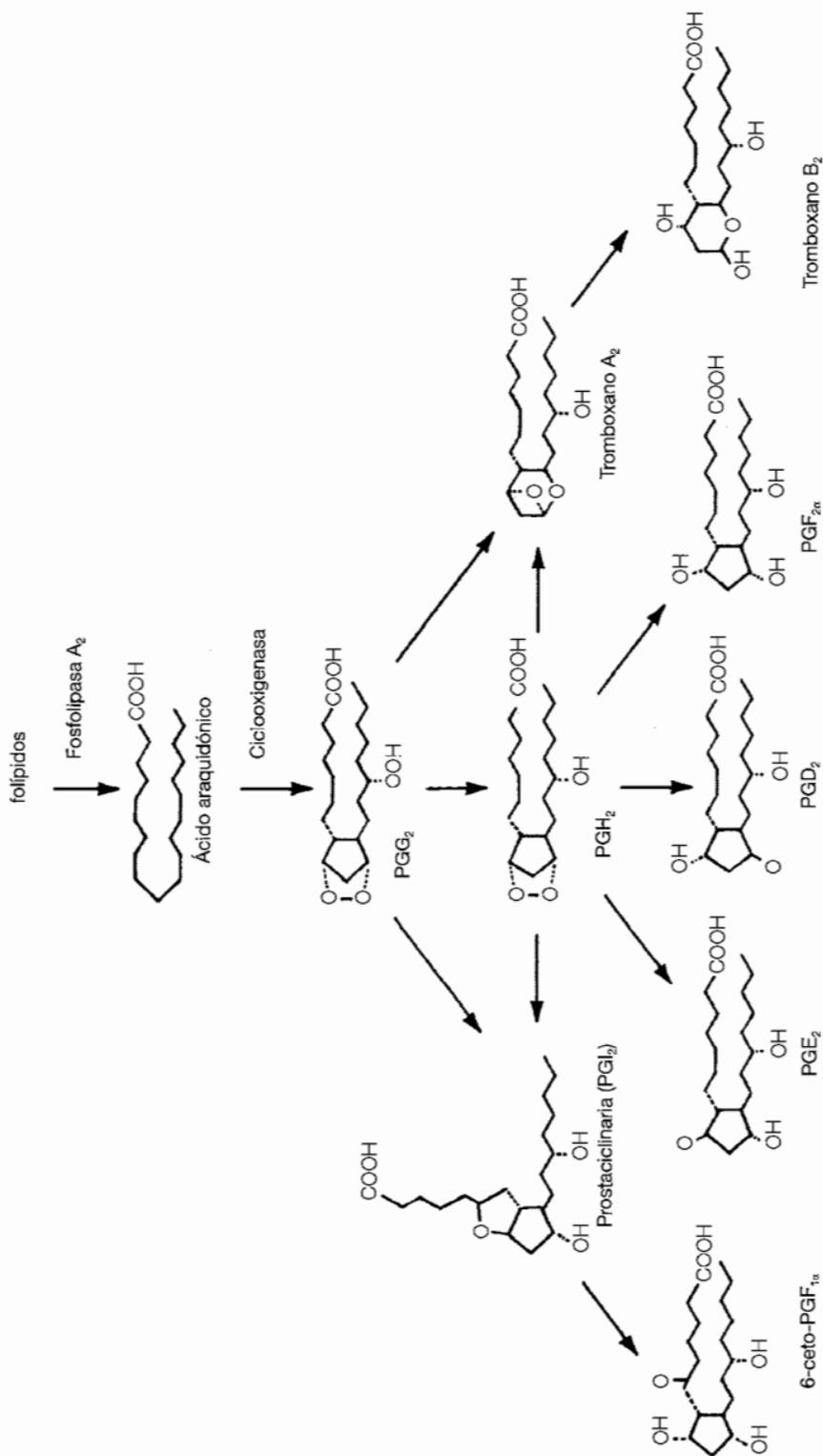


Figura 6-16. Biosíntesis de prostaglandinas y tromboxano. Todos los productos mostrados en la figura se encuentran en el riñón o en la orina. (De Dunn MJ, Zambraski EJ, *Kidney Int* 18: 609, 1980. Utilizado con autorización Kidney International.)

últimos en menor grado y las células intersticiales renomedulares^{45,210}. En general, los túbulos sintetizan principalmente PGE₂, mientras que los glomérulos producen PGE₂ y prostaciclina^{45,210,211}. Las prostaglandinas renales tienen importantes funciones locales pero escasa actividad sistémica, pues se metabolizan rápidamente en la circulación pulmonar.

Se han descrito dos isoformas relacionadas de la enzima COX: COX-1, que se expresa en múltiples tejidos, pero de forma variable; y COX-2, que generalmente es indetectable en muchos tejidos, pero aumenta en los procesos inflamatorios²¹².

Esta sección revisa las acciones renales conocidas de la PGE₂ y la prostaciclina. Otros derivados del ácido araquidónico como el tromboxano B₂, los leucotrienos (que se forman por la vía de la lipoxigenasa) y los ácidos epoxieicosatrienoicos (que son citocromo P450-dependientes) también pueden afectar la función renal, pero su significado clínico aún no se conoce completamente^{61,213-215}. El tromboxano es similar a las prostaglandinas, pues su tasa de producción es relativamente baja en sujetos normales y la inhibición de su síntesis tiene un escaso efecto sobre la función renal²¹³. Sin embargo, el tromboxano puede causar vasoconstricción y contracción mesangial, y puede contribuir a la disminución de la tasa de filtración glomerular y al aumento de la excreción que frecuentemente se observan en la enfermedad glomerular²¹³.

Los efectos intrarrenales tienen importantes implicaciones clínicas debido al uso extendido de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (Tabla 6-4)^{216,217}. La mayoría de los AINE tradicionales son inhibidores no selectivos tanto de COX-1 como COX-2; la mayor parte de los efectos secundarios renales descritos más adelante se asocian con estos agentes. Se dispone de inhibidores selectivos de COX-2. Al compararlos con los agentes no selectivos, proporcionan actividad analgésica y antiinflamatoria similar, pero con menores efectos gastrointestinales adversos^{218,219}.

COX-2 se expresa a niveles bajos en el riñón constitucionalmente²²⁰. Su efecto sobre la función renal en adultos no está establecido; sin embargo, parece tener un importante papel en el desarrollo del riñón, pues los animales con delección del gen COX-2 tienen displasia tubular e inmadurez de los glomérulos²²¹. En comparación, los ratones sin la enzima COX-1 tienen mínimas alteraciones renales.

Acciones

Las prostaglandinas renales presentan acciones vasculares y tubulares (Tabla 6-4). Dichos efectos se deben a la activación de distintos receptores de la superficie celular, que pertenecen a la familia de las proteínas acopladas G de siete receptores transmembrana²²². Existen diversos subtipos de dichos receptores, lo que favorece que una misma prostaglandina presente diversos efectos²²².

Hemodinámica renal. Las prostaglandinas son fundamentalmente vasodilatadoras (excepto la PGF_{2a} y el tromboxano). Parecen no desempeñar ningún papel en la regulación de la perfusión renal en estado basal, cuando su tasa de secreción es relativamente baja. Sin embargo, la síntesis de prostaglandinas aumenta (sobre todo dentro del glomérulo) por vasoconstrictores como la angiotensina II, la norepinefrina, la vasopresina

Tabla 6-4. Acciones renales de las prostaglandinas y posibles complicaciones con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos

| Efecto de las prostaglandinas | Posibles complicaciones de los AINE |
|---|--|
| Mantenimiento del flujo sanguíneo renal y filtración glomerular disminuyendo la vasoconstricción renal inducida por angiotensina II y norepinefrina | Insuficiencia renal aguda al asociarse con aumento de la liberación de vasoconstrictores renales (Tabla 6-5) |
| Antagonizan la vasoconstricción sistémica | Pueden aumentar la presión sanguínea en pacientes hipertensos tratados con diuréticos o bloqueantes β -adrenérgicos; pueden empeorar el gasto cardíaco en el fracaso cardíaco debido al aumento de la precarga |
| Incrementan la secreción de renina | Hipercalcemia debido a hipoaldosteronismo hiporreninémico, sobre todo en pacientes con fracaso renal |
| Antagonizan el efecto de retención de agua de la hormona antidiurética (ADH) | Pueden potenciar el efecto de la ADH, promoviendo posiblemente el desarrollo de hiponatremia |
| Pueden incrementar la excreción de sodio en las situaciones de depleción de volumen eficaz | Pueden promover mayor retención de sodio; pueden disminuir la respuesta a diuréticos |

(actuando a través de los receptores V_1) y la endotelina^{47,50,223,224}. Cada una de estas hormonas activa el recambio fosfatidilinositol (véase Fig. 6-2), favoreciendo la formación de diacilglicerol, que contiene ácido araquidónico en la posición 2⁵¹. Éste último puede liberarse a partir del diacilglicerol por la acción de la fosfolipasa A_2 . La vasodilatación posterior inducida por las prostaglandinas contrarresta en parte la vasoconstricción neurohumoral, minimiza así el grado de isquemia renal (véase pág. 45)^{223,225}.

El efecto clínico resultante es que los AINE no selectivos no deterioran la perfusión renal en sujetos normales, pero pueden causar *isquemia renal reversible e insuficiencia renal* en diversas situaciones, en particular en las patologías hipovolémicas en las que aumentan las secreciones de angiotensina II y norepinefrina (Tabla 6-1). Se incluye la depleción verdadera de volumen circulante, como la cirrosis y la insuficiencia cardíaca (Fig. 6-17)^{216,217,226}. En ambos casos, el aumento de la gravedad de la patología subyacente se asocia con el incremento de la secreción de las tres hormonas «hipovolémicas» —angiotensina II, norepinefrina y ADH— y, al menos inicialmente, de las prostaglandinas renales^{72,73,227}.

La probabilidad de producirse insuficiencia renal aguda por AINE se relaciona con la intensidad de la vasoconstricción renal subyacente. Los pacientes con marcada retención de sodio (y niveles altos de angiotensina II, norepinefrina, ADH y prostaglandinas renales) a menudo presentan una importante disminución de la tasa de filtración glomerular si se administran AINE^{228,229}. El efecto deletéreo suele ser revertido rápidamente al interrumpir la administración del fármaco.

No está claro si los inhibidores selectivos COX-2 tienen similares efectos adversos. Los ensayos clínicos preliminares no demuestran variaciones significativas en la función

Tabla 6-5. Condiciones asociadas al fracaso renal agudo inducido por AINE, por trastorno hemodinámico

| |
|--|
| Depleción verdadera de volumen (vómitos, diarrea, tratamiento diurético) |
| Insuficiencia cardíaca congestiva |
| Cirrosis hepática |
| Enfermedades glomerulares, incluido el síndrome nefrótico y la nefritis lúpica |

renal, pero la mayoría de los pacientes no presentaban riesgo de desarrollar esta complicación.

Hemodinámica sistémica. La actividad vasodilatadora de las prostaglandinas renales también actúa disminuyendo la resistencia vascular sistémica. Así, la administración de AINE no selectivos a un paciente hipertenso tratado con diuréticos, bloqueantes β -adrenérgicos o inhibidores de la ECA puede incrementar la presión sanguínea sistémica una media de 3-5 mm Hg y hasta 5-10 mm Hg en algunos pacientes²³⁰⁻²³². El aumento de la resistencia vascular inducido por los AINE pueden tener un efecto deletéreo adicional en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. La sobrecarga que se asocia a estos casos puede causar una reducción de la contractilidad y del gasto cardíacos²³³.

Secreción de renina. La estimulación de la secreción de renina inducida por los barorreceptores de la arteriola glomerular aferente y por las células de la mácula densa del túbulo proximal distal parece estar mediada en parte por las prostaglandinas de producción local^{234,235}. Estas respuestas se bloquean por los AINE; como consecuencia, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede causar *hipoaldosteronismo hiporreninémico* (pues la angiotensina II es el principal estímulo para la secreción de aldosterona) y un defecto en la excreción de K^+ (véase Cap. 28). El resultado es el aumento de 0,2 mEq/L aproximadamente de la concentración plasmática de K^+ en los sujetos norma-

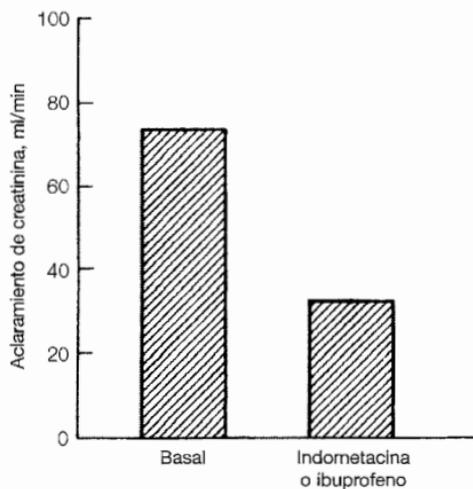


Figura 6-17. Reducción de la GFR, estimada como el aclaramiento de creatinina de 73 ml/min que desciende a 32 ml/min tras la administración de un antiinflamatorio no esteroideo (indometacina o ibuprofeno) a 12 pacientes con cirrosis hepática estable y ascitis. La excreción urinaria de prostaglandina E_2 resultó significativamente superior a lo normal en dichos sujetos y se redujo intensamente tras el tratamiento. (De Zipser RD, Hoefs JC, Speckhart PF, et al, J Clin Endocrinol Metab 48:895, 1979. Copyright © 1979 por The Endocrine Society.)

les²³⁶ y 0,6 mEq/L en los pacientes con insuficiencia renal²³⁷, con el desarrollo en ocasiones de hipercalemia en este último caso²³⁸.

Antagonismo del efecto ADH. La ADH aumenta la producción de prostaglandinas renales, que antagonizan sus efectos hidrosmótico y vascular (véase «Hormona antidiurética», anteriormente)^{11,15,50}. La relevancia clínica de esta relación es incierta. La administración de AINE en humanos elimina el efecto inhibitorio de las prostaglandinas, posiblemente causando el aumento de la reabsorción de agua inducida por la ADH y la elevación de la osmolalidad urinaria hasta niveles que pueden superar los 200 mOsmol/kg^{239,240}. La retención asociada de agua puede provocar la reducción de la concentración plasmática de Na⁺. Esto ocurre con mayor probabilidad cuando hay liberación de ADH que no se puede suprimir, como consecuencia de la depleción de volumen o el síndrome de secreción inadecuada de ADH (véase Cap. 25). Sin embargo, en sujetos normales, la disminución inicial de la concentración plasmática de Na⁺ desciende la secreción de ADH, y minimiza así la posibilidad de retención de agua.

Excreción de sodio. Las prostaglandinas renales también pueden tener un efecto natriurético a través de la disminución de la reabsorción de Na⁺ en la rama ascendente gruesa y en los túbulos colectores^{216,241-243}. No se sabe si estos hallazgos son aplicables a humanos, pues existen diferencias entre las diversas especies animales: por ejemplo, la prostaglandina E₂ inhibe la reabsorción de Na⁺ de los túbulos colectores en los conejos, pero no ocurre así en las ratas²⁴⁴.

Si las prostaglandinas promueven la excreción de Na⁺, sólo lo hacen cuando está aumentada su tasa de producción. Así, las prostaglandinas apenas tienen efecto en estado basal, pero pueden tener un papel en las situaciones hipovolémicas, donde pueden modular la retención de Na⁺ así como los efectos vasoconstrictores renales de la angiotensina II, la norepinefrina y posiblemente de la endotelina²⁴⁵. Como consecuencia, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con AINE puede favorecer la retención de sodio, tanto por la reducción de la tasa de filtración glomerular como por el aumento de la reabsorción tubular²¹⁶. Estos efectos también pueden *limitar la respuesta de los pacientes edematosos al tratamiento diurético*^{236,246}.

Además de regular la excreción neta de Na⁺, las prostaglandinas producidas en la médula pueden ayudar a proteger las células de la rama ascendente gruesa frente a la isquemia cuando el paciente tiene depleción de volumen. Normalmente, en la médula se observa una PO₂ muy baja, en parte debido al intercambio contracorriente de oxígeno (véase pág. 117). Esta hipoxia relativa se exacerba cuando disminuye la perfusión renal en las situaciones de hipovolemia. Las prostaglandinas, al reducir la reabsorción de ClNa en la rama ascendente gruesa, reducen los requerimientos energéticos de estas células, lo que permite que toleren mejor el descenso de aporte de oxígeno²⁴⁷.

REGULACIÓN HORMONAL DEL BALANCE DE CALCIO Y FÓSFORO

El mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fósforo supone variaciones en la función intestinal, ósea y renal. La regulación de la función intestinal es importante porque,

a diferencia de la absorción completa de ClNa y ClK de la dieta, las absorciones de Ca^{2+} y fosfato son incompletas. La limitación se debe a los requerimientos de vitamina D y la formación de sales insolubles como el fosfato de calcio, el oxalato cálcico y fosfato de magnesio en la luz intestinal. Por ejemplo, un adulto normal puede ingerir 1.000 mg de Ca^{2+} por día, de los cuales se absorberán aproximadamente 400-500 mg. Sin embargo, se pierden por las heces 300 mg de calcio procedentes de las secreciones digestivas, de lo que resulta en una absorción neta de sólo 100-200 mg²⁴⁸. En situación de equilibrio, esta cantidad de calcio se excreta por la orina.

La mayor parte del Ca^{2+} corporal y gran parte del fósforo se encuentran como hidroxapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, el principal componente mineral del hueso. El fósforo también se encuentra en las células en altas concentraciones. El fósforo y el Ca^{2+} circulan en el plasma de diversas formas. El 40 % del Ca^{2+} plasmático se encuentra unido a la albúmina; el 15 % en complejos de citrato, sulfato o fosfato; y el 45 % restante como Ca^{2+} ionizado (o libre), de gran importancia fisiológica. Sin embargo, el fósforo plasmático se encuentra en forma de fosfolípidos, ésteres de fósforo y fosfatos inorgánicos. Estos últimos se encuentran completamente ionizados, y circulan fundamentalmente como HPO_4^{2-} o H_2PO_4^- en una proporción de 4:1 en el plasma a un pH de 7,40 (véase pág. 305).

Aunque sólo una pequeña fracción del calcio y del fosfato corporal total se localiza en el plasma, son las *concentraciones de Ca^{2+} ionizado y fosfato inorgánico* las que se encuentran bajo control hormonal. Esta función está mediada principalmente por la hormona paratiroidea y la vitamina D, que afectan a la absorción intestinal, la formación y reabsorción de hueso y la excreción urinaria²⁴⁸⁻²⁵³. El papel fisiológico de otras hormonas, como la calcitonina y los estrógenos, en la regulación del balance de Ca^{2+} y fosfato no se conoce completamente.

Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) es un polipéptido secretado en las glándulas paratiroides como respuesta al descenso de la concentración plasmática del calcio ionizado²⁵¹. Esta variación se detecta por una proteína específica sensible al calcio de la membrana celular de las células paratiroides^{252,255}. El receptor permite que la glándula paratiroidea detecte las variaciones de la concentración plasmática de Ca^{2+} al causar los cambios deseables en la secreción de PTH. El polimorfismo de este receptor puede explicar la importante variabilidad observada en la concentración de calcio sérico en los individuos normales²⁵⁶, mientras que mutaciones que lo inactivan producen hipercalcemia, pues se requerirá una concentración plasmática de Ca^{2+} más elevada para activar el receptor y suprimir la liberación de PTH²⁵⁷⁻²⁵⁹.

La PTH aumenta la concentración plasmática de Ca^{2+} de tres formas diferentes (Fig. 6-18):

1. En presencia de cantidades permisivas de vitamina D estimula la reabsorción ósea, lo que causa la liberación de fosfato cálcico.
2. Potencia la absorción intestinal de Ca^{2+} y fosfato, favoreciendo la formación intrarenal de calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol), el principal metabolito activo de la vitamina D (véase más adelante).
3. Aumenta la reabsorción renal del Ca^{2+} .

Estos efectos se revierten por una pequeña concentración plasmática de Ca^{2+} , que disminuye la secreción de PTH.

La PTH también interviene en el balance de fósforo, aunque su acción puede ser compensada (Fig. 6-18). Tiende a aumentar el paso de fósforo hacia el líquido extracelular por sus efectos sobre el hueso y la absorción intestinal. Sin embargo, la PTH también reduce la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal, potenciando su excreción. El efecto urinario predomina generalmente en pacientes con función renal relativamente normal, pues la PTH suele disminuir la concentración plasmática de fósforo.

Manejo renal del calcio y los fosfatos. Los efectos renales de la PTH están mediados en parte por la activación del sistema específico de la adenilciclasa (véase Fig. 6-2) en el túbulo proximal y en la nefrona distal de la corteza proximal, incluyendo la rama ascendente gruesa cortical, el túbulo distal y el segmento de conexión^{254,260}. La activación de las fosfolipasas C y A_2 y el catabolismo secundario de fosfatidilinositol también intervienen en algunas de las acciones de la PTH, especialmente en la reducción de la reabsorción proximal de fósforo²⁶¹⁻²⁶³. La estimulación de la fosfolipasa C en el túbulo proximal se produce en una concentración menor y más fisiológica de PTH que la estimulación de adenilciclasa²⁶⁴.

La PTH disminuye la reabsorción proximal de fósforo al disminuir la actividad del *cotransportador Na^+ -fósforo* de tipo II de la membrana luminal^{261,265,266}, como consecuencia, el fósforo luminal posee menor capacidad para penetrar en las células y retornar a la circulación sistémica (véase Cap. 3).

Por el contrario, el efecto estimulante de la PTH sobre la reabsorción del Ca^{2+} se produce fundamentalmente en la nefrona distal de la corteza proximal, en particular en

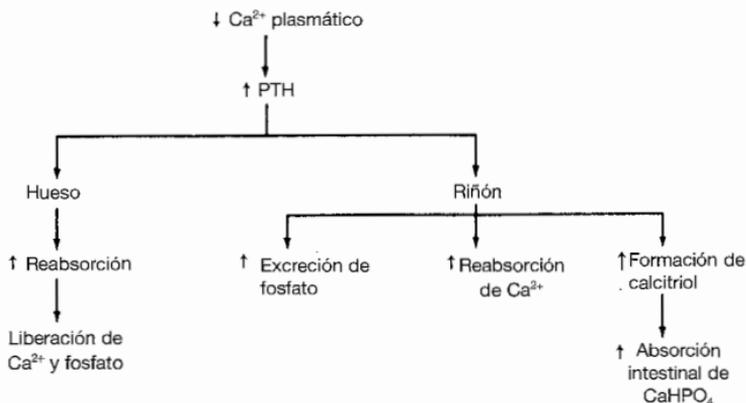


Figura 6-18. Efecto de la PTH sobre el metabolismo del Ca^{2+} y del fósforo. El efecto resultante consiste en el aumento de la concentración plasmática de Ca^{2+} sin variaciones o con un descenso de la concentración plasmática de fósforo.

el túbulo distal y el segmento de unión²⁶⁷⁻²⁶⁹. El mecanismo por el que la PTH puede potenciar el transporte distal de Ca^{2+} se revisa en la página 92.

El hipoparatiroidismo sirve de ejemplo para apreciar la importancia de la interacción entre la PTH y el calcitriol para el manejo renal del Ca^{2+} ; es una alteración en la que se reducen los niveles de PTH y calcitriol²⁵⁴. El descenso posterior de la reabsorción distal de Ca^{2+} produce la excreción persistente de calcio, a pesar de la presencia de concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} que pueden ser inferiores a 7,5 mg/dl (normalmente de 8,5 mg/dl a 10,5 mg/dl). Si en este caso se administra calcitriol para aumentar la concentración plasmática de Ca^{2+} , se producirá un déficit de PTH y un defecto parcial persistente de la reabsorción distal de Ca^{2+} . Como consecuencia, no es posible aumentar de forma segura la concentración plasmática de calcio por encima de 8 mg/dl sin inducir hipercalcemia intensa, que puede predisponer a la formación de cálculos de calcio.

- **Balance ácido-base.** La PTH también puede contribuir a la regulación del equilibrio ácido-base en presencia de una sobrecarga de ácido. La disminución del pH extracelular estimula la secreción de PTH y el aumento posterior de la excreción de fosfato puede favorecer de manera adecuada la excreción de ácido mediante la amortiguación de los iones H^+ secretados^{43,270}. La PTH también reduce la disminución del pH por un segundo mecanismo, al promover la amortiguación ósea del exceso de ácido (véase pág. 313).

Vitamina D

La vitamina D_3 (colecalférol) es un esteroide liposoluble presente en la dieta y que también se sintetiza en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol en presencia de luz ultravioleta (Fig. 6-19)^{248,253,271}. La enzima hepática 25-hidroxilasa sitúa el grupo hidroxilo en la posición 25 de la molécula de vitamina D , con la formación de 25-hidroxivitamina D o calcidiol.

El calcidiol producido por el hígado pasa a la circulación y se transporta hasta el riñón, unido a la proteína transportadora de la vitamina D . En el riñón, las células tubulares contienen dos enzimas (1α -hidroxilasa y 24α -hidroxilasa) que pueden actuar sobre el hidroxilato de calcidiol, produciendo $1, 25$ -dihidroxivitamina D (calcitriol), la forma más activa de la vitamina D , o $24,25$ -dihidroxivitamina D , un metabolito inactivo^{248,250,253,272}. Los estudios en animales con déficit de vitamina D sugieren que el túbulo proximal es el principal lugar de síntesis del calcitriol. Por el contrario, los estudios en riñones normales de humanos con vitamina D adecuada indican que la nefrona distal es la localización predominante de la expresión de 1α -hidroxilasa²⁷³.

El calcitriol también puede sintetizarse en los macrófagos activados y los linfocitos derivados del timo²⁷⁴⁻²⁷⁶. Esto adquiere importancia en las enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis o la tuberculosis pulmonar activa y en el linfoma, en el que la superproducción de calcitriol puede causar un aumento de la reabsorción intestinal de calcio, hipercalcemia e hipercalcemia²⁷⁷⁻²⁸¹. Este efecto parece estar mediado por el interferón γ ²⁸² y, en la tuberculosis, puede tener un papel fisiológico promoviendo la ingestión

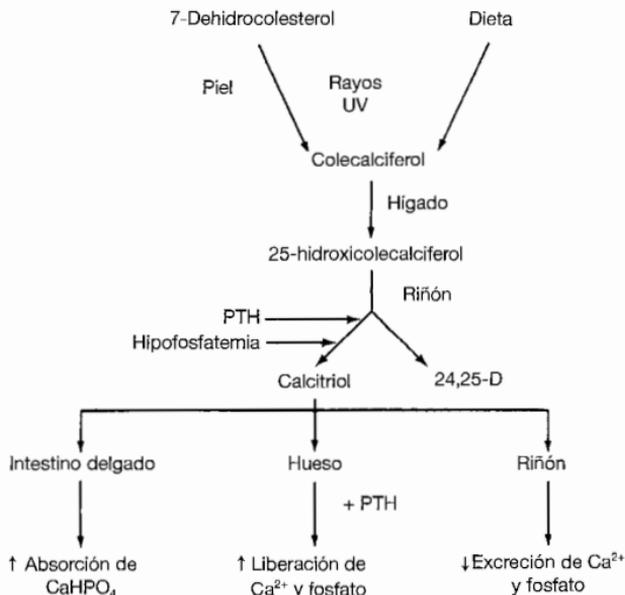


Figura 6-19. Activación metabólica de la vitamina D y sus efectos sobre la homeostasis del calcio y el fosfato. El resultado es un incremento de las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} y fosfato.

y eliminación de los bacilos tuberculosos por los macrófagos, y disminuyendo la destrucción tisular²⁷⁴.

La formación de calcitriol se estimula fundamentalmente por *PTH* o *hipofosfatemia* en un intento de mantener el equilibrio de calcio y fosfato^{248,283}. Por el contrario, la producción hepática de calcifediol es sustrato-dependiente y no se regula de forma hormonal^{249,250}. La respuesta de este sistema puede modularse por variaciones en la concentración plasmática de calcio, pues la hipercalcemia disminuye y la hipocalcemia promueve la producción de calcitriol inducida por *PTH*²⁸⁴. Esta interacción es apropiada para mantener el balance del calcio; por ejemplo, la acción favorecedora de la hipocalcemia causa un gran incremento en la liberación de calcitriol, lo que promueve el retorno de la concentración plasmática de Ca^{2+} a lo normal. La estimulación excesiva se evita por el propio ascenso de Ca^{2+} en plasma y por la regulación inhibitoria de la 1α -hidroxilasa a través de la unión del calcitriol al receptor de la vitamina D²⁷².

El papel regulador del fosfato también es importante, pues el calcitriol es la principal hormona que responde a las alteraciones en el balance del fosfato. La depleción de fosfato tiende a aumentar la producción renal de calcitriol y la sobrecarga a disminuirla²⁸³. El descenso de los niveles de calcitriol tras una sobrecarga de fosfato protege de la hiperfosfatemia al limitar la absorción intestinal de fosfato. Por otro lado, se encuentra un aumento significativo de los niveles de ARN mensajero de la 1α -hidroxilasa en los ratones con pérdida renal de fosfato e hipofosfatemia debido a la inactivación selectiva del gen cotransportador sodio-fosfato²⁸⁵.

El calcitriol se degrada en parte por la hidroxilación en la posición 24 por una 24-hidroxilasa. La actividad del gen de la 24-hidroxilasa se estimula por el calcitriol (que, por lo tanto, promueve su propia inactivación) y se reduce por la PTH (lo cual permite la formación de más cantidad de hormona activa).

Acciones. La principal acción del calcitriol es potenciar la disponibilidad del calcio y del fosfato para la formación de hueso nuevo y para la *prevención de la hipocalcemia y la hipofosfatemia sintomáticas*. Esto se consigue fundamentalmente por el aumento de la resorción ósea, la absorción intestinal y la reabsorción tubular renal de Ca^{2+} (Fig.6-19)^{249,250,254}. Algunas de las acciones óseas y renales del calcitriol están mediadas por la PTH, pues el calcitriol potencia la estimulación PTH-inducida de la resorción ósea y la reabsorción distal²⁵⁴.

El calcitriol regula la concentración plasmática de Ca^{2+} de otro modo mediante la unión a los receptores de la glándula paratiroidea, al causar la disminución de la producción y liberación de PTH^{264,270,271,283,284,286-290}. Este efecto modulador previene el desarrollo de una excesiva respuesta de PTH. Su papel fisiológico en sujetos normales se desconoce. En cambio, en los pacientes con insuficiencia renal crónica, el déficit de calcitriol parece ser un factor determinante del hiperparatiroidismo secundario asociado (véase más adelante)^{289,290}.

Regulación de las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato

Las Figuras 6-20 y 6-21 muestra un modelo del papel que representan la PTH y la vitamina D en el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} y fosfato. La concentración plasmática de Ca^{2+} , determinada en el laboratorio de manera rutinaria incluye todo el Ca^{2+} del plasma, del que aproximadamente sólo el 45% circula de forma ionizada o libre, la forma fisiológicamente importante. En general, la medición de la concentración del Ca^{2+} plasmático total resulta suficiente, pues las variaciones de este parámetro habitualmente se asocian con alteraciones paralelas de la concentración ionizada. Los pacientes con hipoalbuminemia constituyen una excepción, pues el descenso concomitante del ion ligado causa la reducción de la concentración plasmática total de Ca^{2+} sin variaciones en la forma ionizada. Para su corrección, la concentración plasmática de Ca^{2+} medida debe incrementarse 0,8 mg/dl por cada 1,0 g/dl de disminución de concentración plasmática de albúmina (la concentración plasmática de albúmina normal es de 4 g/dl-5 g/dl). Si, por ejemplo, la concentración plasmática de Ca^{2+} es de 7,5 mg/dl y la de albúmina de 2 g/dl (aproximadamente 2 g/dl inferior a lo normal) la concentración de Ca^{2+} corregida es de $7,5 + (2 \times 0,88)$ o 9,1 mg/dl, que es normal.

La PTH y el calcitriol son esenciales para el mantenimiento de la concentración plasmática de Ca^{2+} , pues su ausencia se asocia con *hipocalcemia progresiva* debido a descensos de la resorción ósea y de la absorción intestinal y un aumento en la excreción urinaria de Ca^{2+} ²⁵⁴. Además de sus efectos individuales, ambas hormonas son capaces de interactuar de forma que *el equilibrio del Ca^{2+} y del fosfato se regulen de manera independiente*.

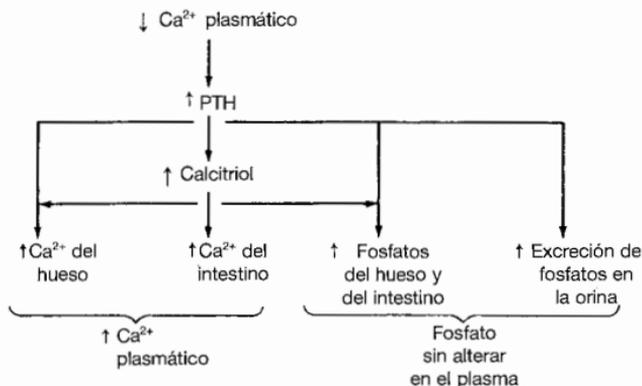


Figura 6-20. Secuencia fisiológica de sucesos tras el desarrollo de hipocalcemia. Debido a la interacción de la PTH con la vitamina D, el resultado final es un ascenso de la concentración plasmática de Ca^{2+} , con apenas o ningún cambio en la concentración plasmática de fosfato. (De DeLuca H, Am J Med 58:39,1975. Reproducido con autorización.)

Si, por ejemplo, hay hipocalcemia, se estimula directamente la secreción de PTH y la formación secundaria de calcitriol (Fig. 6-20). La PTH aumenta la liberación de fosfato de

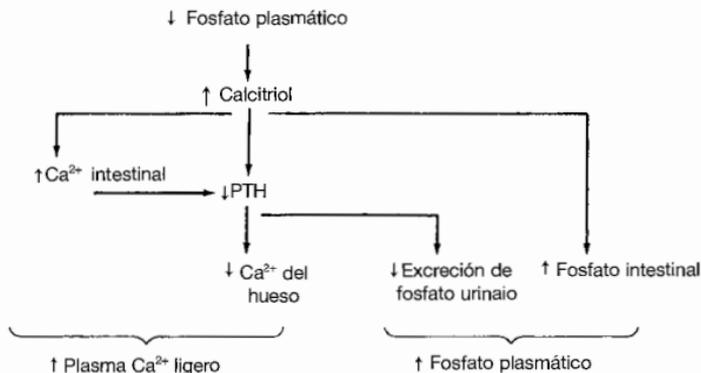


Figura 6-21. Secuencia de eventos tras la estimulación de la formación de calcitriol por la hipofosfatemia. El efecto neto es un incremento de la concentración plasmática de fosfato con sólo un ligero ascenso de la concentración plasmática de Ca^{2+} . Tanto esto último como un efecto inhibitorio directo del calcitriol contribuyen probablemente a la reducción de la liberación de PTH en este caso. (De DeLuca H, Am J Med 58:39,1975. Reproducido con autorización.)

calcio procedente del hueso y la excreción urinaria de fosfato, mientras que el calcitriol fomenta la absorción intestinal de fosfato cálcico. Ambas hormonas reducen también la excreción urinaria de Ca^{2+} ²⁵⁴. El efecto resultante es el aumento de la concentración plasmática de Ca^{2+} sin apenas cambios en la concentración plasmática de fosfato. Esta secuencia se invierte en la hipercalcemia o con dietas ricas en calcio, pues disminuyen la secreción de PTH y la producción de calcitriol.

La concentración normal de fosfato en plasma, medida en el laboratorio como la concentración de fósforo inorgánico del plasma (es decir, la concentración de fósforo contenido en los fosfatos inorgánicos) es de 2,5 mg/dl a 4,5 mg/dl. La restricción de fosfato en la dieta o la hipofosfatemia, causan el aumento de la expresión del gen con síntesis de nuevos cotransportadores Na^+ -fosfato, lo que provoca un incremento de la reabsorción proximal de fosfato²⁹¹. Además, la síntesis de calcitriol se favorece directamente²⁸³, aumentando la absorción intestinal de fosfato de calcio (Fig. 6-21). El pequeño descenso de la concentración plasmática de Ca^{2+} y quizá un efecto inhibitorio del calcitriol producen la supresión de la secreción de PTH, y se reduce así la liberación de fosfato cálcico a partir del hueso y la excreción urinaria de fosfato. El efecto resultante de estas adaptaciones es la abolición virtual de la excreción de fosfato por la orina (a menos que la hipofosfatemia se deba a pérdidas de fosfato) y el aumento de la concentración plasmática de fosfato hacia los valores normales. Esta respuesta se consigue sólo con un ligero incremento de la concentración plasmática de Ca^{2+} .

La respuesta hormonal a la hiperfosfatemia, que a menudo se produce en la insuficiencia renal, se comenta en la siguiente sección. Las variaciones directas en la función proximal son las opuestas a las que inducen la depleción de fosfato: el descenso de la reabsorción proximal de fosfato, debido en parte a la expresión reducida del gen del cotransportador Na^+ -fosfato²⁹¹, y la disminución de la síntesis de calcitriol.

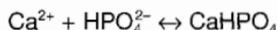
Metabolismo del calcio y el fosfato en la insuficiencia renal

La exposición completa de las alteraciones del metabolismo mineral que se producen en los pacientes con insuficiencia renal crónica se encuentra fuera de los objetivos de este capítulo, pero es útil repasar brevemente cómo los mecanismos homeostáticos que gobiernan el balance de calcio y fosfato pueden afectarse en este caso, debido a las alteraciones de la excreción de fosfato y de la liberación de PTH y calcitriol²⁹²⁻²⁹⁴.

Balance del fosfato e hiperparatiroidismo secundario. El fracaso renal se caracteriza por el descenso de la funcionalidad de la masa renal y, por lo tanto, de la GFR total. Al inicio de la disminución de la GFR, existe una reducción de la carga de fosfato filtrada y, como consecuencia, de la excreción de fosfato. Si el aporte permanece constante, el efecto resultante será la retención de fosfato y un pequeño aumento de la concentración plasmática del mismo. Esta leve *retención de fosfato se relaciona estrechamente con el desarrollo frecuente de hiperparatiroidismo secundario*. Como se muestra en la Figura 6-22, la insuficiencia renal progresiva se asocia con un intenso aumento de los niveles de PTH circulante que se correlaciona *grosso modo* con el grado de descenso de la GFR. En cambio, si se evita la retención de fosfato

mediante la restricción de su ingesta, no se produce el hiperparatiroidismo secundario^{295,296}.

El mecanismo por el que la retención de fosfato causa hiperparatiroidismo no es bien conocido. Inicialmente se creía que el exceso de fosfato favorecería el desplazamiento de la siguiente reacción hacia la derecha²⁹⁷:



La reducción secundaria de la concentración plasmática de Ca^{2+} puede estimular entonces la secreción de PTH que, mediante el incremento de la liberación de Ca^{2+} a partir del hueso y el aumento de la excreción de fosfato en la orina, *devolverá la concentración plasmática de Ca^{2+} y fosfato a la normalidad* (Fig. 6-23).

Sin embargo, diversas observaciones no son compatibles con esta hipótesis. En primer lugar, el leve grado de hiperfosfatemia inicial puede no ser suficiente para causar una gran reducción en la concentración plasmática de Ca^{2+} que estimule la liberación de PTH²⁹⁸. En segundo lugar, el mantenimiento de la normocalcemia mediante la administración de Ca^{2+} no evita el desarrollo de hiperparatiroidismo²⁹⁹.

Una teoría alternativa y no excluyente con respecto a la anterior propone que la retención de fosfato actuaría *disminuyendo la producción renal de calcitriol*^{289,292}. Esto causaría entonces hiperparatiroidismo al descender la concentración plasmática de Ca^{2+} y al eliminar el efecto del calcitriol sobre la secreción de PTH^{289,290}. Las siguientes observaciones son compatibles con dicha hipótesis:

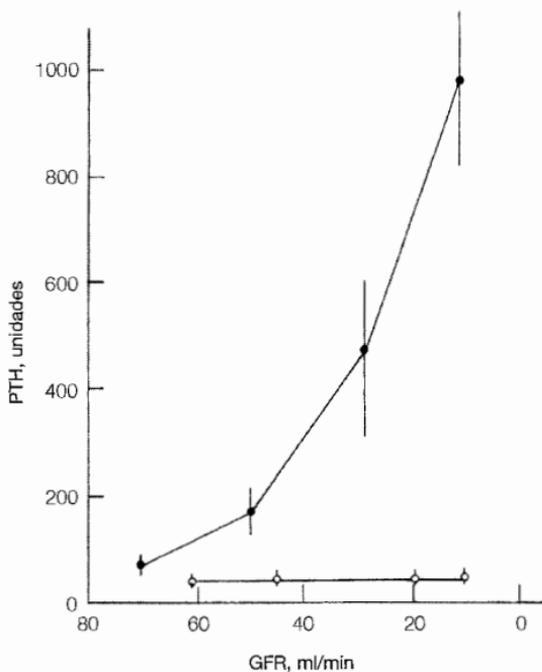


Figura 6-22. Relación entre los niveles de PTH y la GFR en dos grupos de perros: unos alimentados con una dieta de 1.200 mg/día de fósforo (círculos cerrados) y otros con una dieta con menos de 100 mg de fósforo al día (círculos abiertos). (De Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP, et al, J Clin Invest 50:492,1971, Copyright de la American Society for Clinical Investigation.)

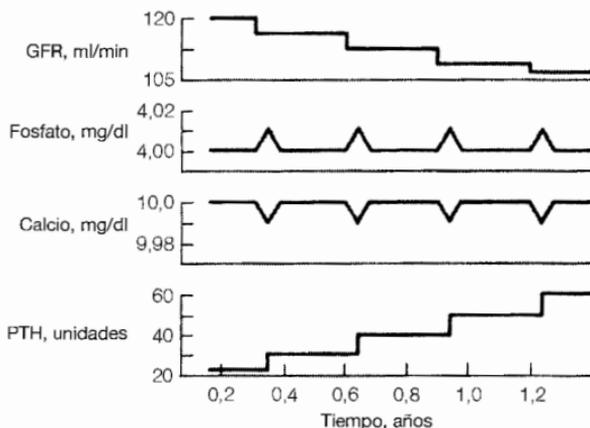


Figura 6-23. Modelo hipotético del desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica avanzada. Cada descenso de la GFR favorece la retención de fosfato y una pequeña reducción de la concentración plasmática de Ca^{2+} . Esta última variación, junto con un posible descenso de los niveles de calcitriol, estimulan la secreción de PTH, que al menos inicialmente, es capaz de normalizar de nuevo las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} y fosfato. (De Slatopolsky E, Bricker NS, *Kidney Int* 4:14, 1973. Reproducido con autorización de *Kidney International*.)

- Los niveles plasmáticos de calcitriol a menudo se encuentran reducidos en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, y no elevados como se esperaría por la presencia de hiperparatiroidismo^{300,301}. El hallazgo de niveles de calcitriol normales o casi normales no excluye necesariamente un déficit inicial de calcitriol, pues el hiperparatiroidismo secundario incrementa la síntesis de calcitriol.
- La restricción de fosfato en la dieta es capaz de revertir muchas de las alteraciones del metabolismo mineral: los niveles plasmáticos de calcitriol aumentan, mientras que la PTH disminuye^{302,303}, y la absorción intestinal de Ca^{2+} está intensamente aumentada³⁰². En la insuficiencia renal avanzada, se puede producir el descenso de la secreción de PTH sin variaciones de los niveles plasmáticos de calcitriol (presumiblemente debido a la intensa reducción de la masa renal funcional) o del Ca^{2+} . Esta observación sugiere que la hiperfosfemia por sí misma puede contribuir al hiperparatiroidismo, una teoría que ha sido confirmada en estudios experimentales y en humanos³⁰⁴⁻³⁰⁶.
- La administración de calcitriol para normalizar el calcitriol plasmático puede evitar²⁹⁹ o contrarrestar el hiperparatiroidismo secundario^{290,307}, un efecto que no se consigue al ascender la concentración plasmática de Ca^{2+} con suplementos de Ca^{2+} .^{290,299}

La resistencia parcial a la acción del calcitriol también puede desempeñar un papel importante en la patogénesis del hiperparatiroidismo. En particular, la concentración nor-

mal de calcitriol puede resultar incapaz de suprimir la secreción de PTH, quizás debido a un descenso del número de receptores en la glándula paratiroidea³⁰⁸. Esta variación puede demostrarse de forma relativamente precoz (cuando la concentración plasmática de creatinina simplemente se ha duplicado) en animales de experimentación; en un estadio posterior, las toxinas urémicas retenidas pueden contribuir al descenso de la síntesis de receptores y de la función hormona-receptor^{309,310}. Este defecto también puede explicar por qué los niveles suprafisiológicos de calcitriol (por administración intravenosa o intraperitoneal) pueden disminuir significativamente la liberación de PTH en pacientes con diálisis permanente, mientras que las dosis fisiológicas orales son relativamente ineficaces^{290,311,312}.

Sea cual fuere el mecanismo exacto, la hipersecreción de PTH inicialmente resulta apropiada, pues normaliza las concentraciones plasmáticas del Ca^{2+} y de fosfato. Su efecto no es completo, pues algunos pacientes presentan una moderada elevación de la concentración plasmática de fosfato inferior a 1 mg/dl; este pequeño grado de hiperfosfatemia puede ser suficiente para causar la alteración persistente en la liberación del calcitriol y, por lo tanto, producir la secreción continua de PTH³⁰¹. Así mismo, cada descenso de la GFR potencia la tendencia a retener fosfato, requiriéndose el aumento de liberación de PTH (Fig. 6-23)²⁹⁵.

En cambio, a largo plazo, el desarrollo de hiperparatiroidismo es en parte *maladaptativo*, porque la exposición crónica a niveles elevados de PTH puede causar una enfermedad del hueso potencialmente grave, denominada osteítis fibrosa²⁹²⁻²⁹⁴. Así mismo, la PTH pierde su capacidad de mantener la normofosfatemia cuando la GFR desciende por debajo de 30 ml/min. Debido al efecto inhibitorio de la PTH sobre la reabsorción proximal de fosfato, la fracción de fosfato filtrado que se reabsorbe puede disminuir desde los valores normales de 80%-95% hasta el 15% en la insuficiencia renal grave³¹³. En este momento, la PTH es incapaz de incrementar la excreción de fosfato pero continúa promoviendo su liberación desde el hueso, y puede causar hiperfosfatemia persistente si no disminuye su aporte. Esto puede provocar el establecimiento de un círculo vicioso, pues, como se comentó previamente, la hiperfosfatemia en la insuficiencia renal grave puede estimular directamente la liberación de PTH³⁰⁴⁻³⁰⁶.

La combinación de intensa hiperfosfatemia y concentración normal o disminuida de Ca^{2+} en el plasma causa una elevación del producto calcio-fosfato y una tendencia a la precipitación del fosfato de calcio en las arterias, articulaciones, partes blandas y vísceras; este proceso se denomina *calcificación metastásica*³¹⁴. En este caso puede realizarse la paratiroidectomía total (generalmente con autotrasplante de parte del tejido paratiroideo en el antebrazo) pues disminuye los niveles de PTH y las concentraciones plasmáticas de *calcio y fosfato* (Fig. 6-24)³¹⁴⁻³¹⁷. Estas últimas variaciones se deben a la disminución de la resorción ósea y el depósito de fosfato de calcio en los huesos previamente desmineralizados por el hiperparatiroidismo crónico.

Prevención del hiperparatiroidismo secundario. Dadas las deletéreas consecuencias de la secreción prolongada de PTH, se han realizado múltiples ensayos, en un intento de prevenir esta complicación. Lo más obvio consiste en limitar la absorción neta de fosfatos. Puede intentarse su restricción en la dieta, pero el principal problema suele ser el cumplimiento de la misma. Así, la excreción urinaria de fosfatos desciende

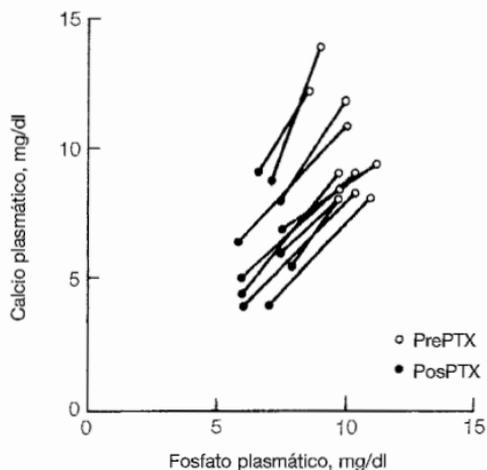


Figura 6-24. Variaciones en los niveles plasmáticos totales de calcio y fosfato observados en once pacientes urémicos antes y después de la paratiroidectomía subtotal (PTX) por hiperparatiroidismo secundario grave. (De Massry SG, Coburn JW, Popovtzer MM, Arch Intern Med 124:431, 1969. Copyright 1969, American Medical Association.)

hasta niveles tan bajos en el estadio terminal de la enfermedad renal que la limitación del aporte no es suficiente para evitar la acumulación de fosfato. En este caso, puede mantenerse el equilibrio del fosfato sólo mediante la unión del fosfato de la dieta en el intestino, generalmente empleando carbonato de calcio o acetato de calcio³¹⁸⁻³²¹. Así se formará fosfato de calcio insoluble que precipitará en el intestino y descenderá la absorción intestinal de fosfatos. La absorción de parte de este calcio también puede aumentar la concentración plasmática de Ca^{2+} , que a su vez puede disminuir los niveles de PTH.

Los antiácidos que contienen aluminio se emplearon frecuentemente pero dieron lugar a un nuevo problema: la *intoxicación por aluminio* debida a la acumulación gradual del aluminio absorbido en los tejidos, en especial el hueso y el cerebro. Las manifestaciones clínicas de este síndrome incluyen osteomalacia, dolor óseo y muscular, anemia microcítica y en ciertos casos, demencia³²². No existe una dosis segura pero eficaz como transportador de fosfatos³²³.

También se ha empleado el citrato de calcio; sin embargo, esta preparación está contraindicada en la insuficiencia renal, pues el citrato puede intensificar la absorción intestinal de aluminio y predisponer a la intoxicación por aluminio^{321,324}. El citrato parece actuar de dos formas: se combina con el aluminio para constituir las sales solubles y absorbibles de citrato de aluminio, y se une al calcio intestinal. El descenso secundario del calcio libre aumenta la permeabilidad de las fuertes uniones intercelulares, una alteración que puede potenciar la absorción pasiva de aluminio³²⁴. Similares consideraciones pueden aplicarse a la administración simultánea de aluminio con citrato de sodio (Bicitra), que se ha empleado para el tratamiento de la acidosis urémica.

El principal problema con el tratamiento con carbonato cálcico o acetato cálcico es que la hipercalcemia no es una complicación infrecuente con esta terapia^{318,320}. Como consecuencia, es esencial una monitorización estrecha, en particular en los pacientes que también están siendo tratados con metabolitos de la vitamina D, como el calcitriol³²⁰. Puede añadirse un antiácido que contenga aluminio o preferiblemente sevelamer (Rena-

Gel, véase más adelante) si persiste la hiperfosfatemia o la hipercalcemia limita el uso de calcio.

Cualquier enlace del fosfato se administrará *con las comidas* para detener la absorción de fosfatos de la dieta³²⁵. Por el contrario, la administración entre comidas sólo une el fosfato de las secreciones intestinales, lo que causa una menor inhibición de aporte neto de fosfatos. El aumento del enlace de calcio o aluminio al fosfato tiene una segunda ventaja pues la absorción del catión también disminuye. Como consecuencia, tanto el riesgo de hipercalcemia como de intoxicación por aluminio se reducen³²⁵.

Los problemas con los captadores de fosfato que contienen calcio, aluminio o magnesio ha conducido a la búsqueda de otros componentes diferentes que puedan captar fosfatos. Uno de ellos es el agente no absorbible sevelamer (RenaGel), que no contiene calcio ni aluminio. Es un polímero catiónico que se une al fosfato a través del intercambio de cationes. Es tan eficaz como los antiácidos cálcicos pero, debido a su precio, se usa principalmente en pacientes que desarrollan hipercalcemia³²⁶⁻³²⁸.

La corrección del déficit de calcitriol es otro aspecto importante del tratamiento de los pacientes con hiperparatiroidismo. En los pacientes ya en diálisis, por ejemplo, la administración intravenosa o intraperitoneal de calcitriol puede causar una intensa supresión de la liberación de PTH^{290,311,312}, con mejoría de la osteítis fibrosa inducida por la PTH^{312,329}.

No debe administrarse calcitriol a menos que la concentración plasmática de fosfato esté controlada, pues el aumento de la absorción intestinal de fosfato inducido por el calcitriol puede exacerbar la hiperfosfatemia subyacente. Se requiere la monitorización cuidadosa para vigilar el desarrollo de hipercalcemia. El riesgo de hipercalcemia podrá evitarse en un futuro con la administración de los análogos sintéticos de la vitamina D (como el 22-oxacalcitriol, 1 α -hidroxivitamina D₂ o 19-nor) que no tienen apenas efecto calcémico o fosfatémico pero son capaces de suprimir la secreción de PTH³³⁰⁻³³⁴. Los factores responsables de la acción selectiva de estos análogos aún no se conocen completamente.

Otro factor que puede ser beneficioso es la corrección de la acidosis metabólica que habitualmente acompaña a la insuficiencia renal crónica. El tamponamiento del exceso de ácido en el hueso evita la pérdida mineral ósea, lo que contribuye posiblemente al desarrollo de enfermedad ósea hiperparatiroidea³³⁵.

CATECOLAMINAS

Las catecolaminas liberadas desde los nervios simpáticos y la médula suprarrenal (norepinefrina y epinefrina), desempeñan un papel fundamental en la homeostasis circulatoria a través de sus efectos cardiacos y vasculares (véase Cap. 8). También tienen importante influencia sobre la vascularización renal y del túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal³³⁶⁻³³⁸. La actividad simpática renal suele aumentar en las situaciones de depleción del volumen circulante eficaz. En estos casos, la norepinefrina actúa como un potente vasoconstrictor, reduciendo el flujo sanguíneo renal y, por lo tanto, preservando la perfusión de las circulaciones críticas, coronaria y cerebral^{336,337,339}.

El aumento de la actividad simpática también favorece la reabsorción de Na⁺, un

efecto que puede contribuir a la retención renal compensatoria de Na^+ que se observa en la depleción de volumen^{337,340}. Al menos tres factores pueden participar en esta respuesta: (1) la estimulación directa del transporte de Na^+ proximal y en el asa³⁴⁰⁻³⁴³, que está mediada fundamentalmente por la estimulación de los receptores α_1 -adrenérgicos³⁴¹, (2) la alteración de la hemodinámica de los capilares peritubulares, que causa un aumento de la resistencia arteriolar (véase pág. 83), y (3) la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona por los receptores α_1 -adrenérgicos (véase pág. 33)³⁴¹.

Los receptores α_2 -adrenérgicos producen una respuesta contraria, incrementando la excreción de Na^+ y agua. Dichas acciones reflejan al menos en parte un descenso del transporte proximal de Na^+ y la reabsorción de agua en los túbulos colectores³⁴³⁻³⁴⁵. El efecto diurético parece estar mediado por la activación de una proteína reguladora inhibitoria G_i , que altera la capacidad de la ADH para aumentar la actividad adenililciclase y la reabsorción secundaria de agua (véase Fig. 6-1)^{344,345}.

La capacidad de la norepinefrina para aumentar la reabsorción de Na^+ al mismo tiempo que tiende a elevar la presión sanguínea sistémica es importante fisiológicamente porque previene la pérdida inadecuada de Na^+ por la orina. El sistema nervioso simpático se activa en las situaciones de depleción de volumen; el ascenso posterior de la presión sanguínea tiende a aumentar la excreción de Na^+ mediante la natriuresis presiva (véase pág. 272) si no existe una estimulación concomitante de la reabsorción de Na^+ ³⁴⁶. (Similares consideraciones pueden aplicarse a la angiotensina II, que es también un vasoconstrictor y un estímulo de la reabsorción proximal de Na^+ ; véase Cap. 2).

Dopamina

Otra catecolamina, la dopamina, se sintetiza en el túbulo proximal a partir de la L-dopa circulante, a través de la enzima L-aminoácido descarboxilasa³⁴⁷⁻³⁴⁹; los nervios dopaminérgicos también se encuentran en el riñón, pero su significado fisiológico aún no se conoce³⁵⁰. La dopamina generalmente presenta efectos renales opuestos a los de la norepinefrina y la epinefrina. En concentraciones bajas, es una vasodilatadora renal que actúa sobre las arterias interlobulares y las arteriolas aferentes y eferentes^{351,352}. Tanto el efecto directo de la dopamina como el aumento de la liberación de prostaciclina pueden contribuir a este descenso de la resistencia vascular³⁵³.

La dilatación aferente y eferente combinadas causan un intenso aumento del flujo sanguíneo renal *sin apenas o nula elevación de la GFR*, pues la reducción del tono eferente suele disminuir la presión intraglomerular (véase pág. 38)^{354,355}. Sin embargo, a mayor concentración, la dopamina puede inducir vasoconstricción, una respuesta que puede estar mediada por la activación de los receptores α -adrenérgicos³⁵¹.

La dopamina también tiende a reducir la reabsorción proximal de Na^+ ³⁵⁶, un efecto mediado por la inhibición parcial de los principales pasos implicados en la reabsorción transtubular de Na^+ (véase Cap. 3): (1) la actividad del intercambiador Na^+-K^+ de la membrana luminal está disminuida por la formación de AMP cíclico, lo que reduce la entrada del Na^+ luminal dentro de la célula³⁵⁷ y (2) la actividad de la bomba Na^+-K^+ -ATPasa disminuye, y se reduce así el transporte de Na^+ fuera de la célula hacia el intersticio peritubular y más tarde a los capilares peritubulares^{348,358}.

El efecto resultante es que la administración de dopamina a los pacientes puede causar natriuresis así como un incremento de la perfusión renal^{355,356}. No obstante, no está claro si la dopamina endógena es una hormona natriurética fisiológicamente importante. La producción local de dopamina en el túbulo proximal está adecuadamente potenciada por la expansión de volumen^{348,359}, una respuesta mediada, al menos en parte, por el aumento de la actividad de la L-aminoácido descarboxilasa³⁴⁸. Esto puede contribuir a la natriuresis secundaria, pues la administración de un inhibidor del receptor de dopamina en animales de experimentación altera la respuesta a la expansión moderada de volumen³⁶⁰.

Las propiedades vasodilatadoras y nariuréticas de la dopamina han motivado su uso frecuente a dosis bajas, dopamina a «dosis renales» (0,5 g/kg a 3 g/kg por minutos) para aumentar la diuresis y preservar la función renal en pacientes oligúricos con riesgo de necrosis tubular aguda postisquémica³⁴⁹. Desafortunadamente, varios ensayos clínicos no han podido demostrar la eficacia de la dopamina en estos casos³⁶¹⁻³⁶³.

QUININAS

Las quininas son otro grupo de hormonas producidas por el riñón^{364,365}. El proceso comienza con la secreción de la enzima caliceína por las células del túbulo distal y el segmento conector (Fig. 6-25). Este enzima cataliza la conversión del quinínogeno inactivo (una proteína plasmática que también puede producirse localmente) en lisil-bradiquinina y más tarde, en presencia de una aminopeptidasa, en bradiquinina. La generación de quininas probablemente se produce en la luz tubular y, puesto que la caliceína parece alcanzar el compartimiento vascular, también en el espacio vascular. Por otro lado, las quininas filtradas se metabolizan rápidamente por las quininasas del túbulo proximal y, por lo tanto, no tienen ningún efecto intratubular³⁶⁴.

El papel fisiológico de las quininas renales no está aún perfectamente establecido. Al igual que las prostaglandinas, son vasodilatadoras que pueden actuar disminuyendo la isquemia renal en las situaciones de hipovolemia en las que las secreciones de angiotensina II y norepinefrina se encuentran aumentadas^{366,367}. Su lugar de producción en la

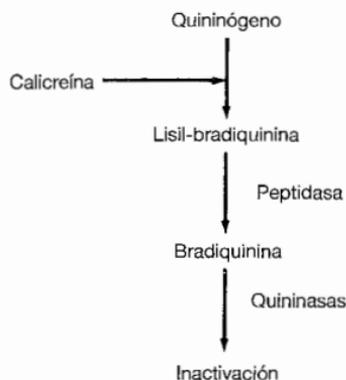


Figura 6-25. Sistema caliceína-quinina.

nefrona distal también sugiere que puedan tener algún efecto intraluminal sobre el manejo del Na^+ y el agua en los túbulos colectores. Es compatible con esta hipótesis la observación de que las quininas disminuyen la reabsorción de Na^+ en la médula interna (cerrando los canales de Na^+ de la membrana luminal)³⁶⁸ y alteran la capacidad de la ADH para aumentar la reabsorción local de agua¹¹. Este último efecto parece ser indirecto, mediado por la producción de prostaglandinas provocada por las quininas.

Las quininas renales parecen tener un papel significativo en el desarrollo del riñón. La expresión del ARNm del receptor de bradikinina es de 10 a 30 veces superior en el riñón neonatal que en el del adulto³⁶⁹. Se desconoce cómo actúan las quininas sobre la maduración del riñón.

Las quininas probablemente no sean hormonas circulantes importantes, pues se metabolizan rápidamente en la circulación por las kinasas, una de las cuales es la enzima convertidora de la angiotensina. Esta es la misma enzima que cataliza la conversión de angiotensina I en angiotensina II.

ERITROPOYETINA

La eritropoyetina (EPO) es una glucoproteína factor de crecimiento que constituye el estímulo fundamental para la eritropoyesis, que ya promueve la diferenciación terminal de las unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E) en normoblastos y luego eritrocitos³⁷⁰. Los ratones con mutaciones homocigotas *null* del gen de EPO o del receptor de EPO (EPOR) componen las unidades formadoras de precursores eritroides (BFU-E) y CFU-E de manera normal, pero fallan en la diferenciación de los mismos a eritrocitos maduros³⁷¹.

La eritropoyetina se produce por el riñón y en menor grado (menos del 10%) por el hígado. La principal fuente para la síntesis renal de EPO parece ser una población de fibroblastos intersticiales^{372,373}, aunque algunos estudios sugieren un papel importante para las células tubulares proximales³⁷⁴. Las células intersticiales positivas para el ARNm de EPO están limitadas a la corteza profunda y la médula más externa, en el riñón no estimulado. Al intensificarse la anemia, el número de células positivas aumenta y se extiende hacia la corteza superficial³⁷³.

La disminución del aporte de oxígeno, habitualmente debido a anemia o hipoxemia, es el principal estímulo para la liberación de eritropoyetina³⁷⁰. El sensor de oxígeno es probablemente una proteína hemo³⁷⁵ que puede ser una flavohemoproteína citocromo tipo b (véase Fig. 6-26)^{376,377}.

Se ha propuesto el siguiente modelo para explicar la acción de este sensor. La unión del oxígeno al sensor transforma su configuración de la forma desoxigenada (*off*) a oxigenada (*on*); la forma oxigenada activa una serie de eventos, causando la represión de la transcripción del gen EPO^{378,379}. Esta secuencia se invierte con la disminución del aporte de oxígeno; la activación como forma desoxigenada favorece la síntesis de una proteína que se une al sitio activado de la región promotora del gen EPO, incrementando la producción de EPO³⁸⁰. El aumento posterior de la producción de células rojas devolverá la capacidad transportadora de oxígeno a la normalidad.

Los pasos posteriores al sensor de oxígeno involucrados en la activación de la expre-

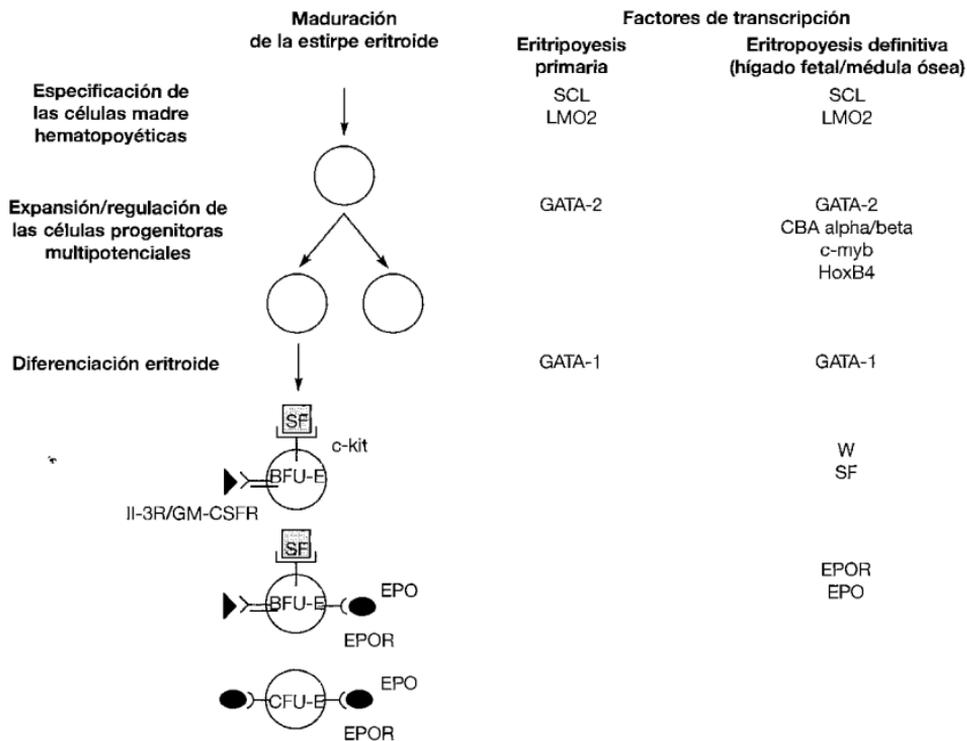


Figura 6-26. Formación de las células progenitoras eritroides. Representación esquemática de la formación de las células progenitoras eritroides (BFU-E y CFU-E) a partir de las células madre hematopoyéticas y células progenitoras multipotenciales. Los factores de transcripción importantes para la maduración y la diferenciación de las células madre hematopoyéticas (HSC) y expansión del compartimiento madre/progenitor aparecen a la derecha, según sean importantes para la eritropoyesis primaria en el saco vitelino y/o la eritropoyesis definitiva en el hígado fetal y/o la médula ósea. Ciertos factores de crecimiento y sus receptores, como el factor Steel (SF)/c-kit y la eritropoyetina (EPO/EPOR) son importantes o esenciales para la eritropoyesis, respectivamente; por el contrario, otros factores de crecimiento, como IL-3 o GM-CSF, actúan sinérgicamente pero no resultan esenciales. Las abreviaturas corresponden a EPO y EPOR = eritropoyetina y su receptor, respectivamente; SF y W (c-kit) = factor Steel y su receptor, respectivamente; IL-3R = receptor de IL-3; BFU-E = unidades formadoras de blastocitos eritroides y CFU-E = unidades formadoras de colonias eritroides.

sión del gen EPO requieren la síntesis de proteína *de novo*, incluyendo la producción de factores de transcripción específicos³⁶¹. Uno de ellos es el factor-1 inducible por hipoxia, cuya actividad es esencial para la producción de EPO. Los ratones que carecen de este factor mueren durante la gestación, mientras que los heterocigotos, aunque con un desarrollo normal, no responden adecuadamente a la hipoxia crónica³⁶⁴.

El riñón está capacitado para la producción de EPO, pues puede causar variaciones en el flujo sanguíneo por modificaciones en la oxigenación. Por ejemplo, al reducir el flujo renal, disminuirá la tasa de filtración glomerular y la reabsorción tubular total de Na⁺.

Dado que el transporte activo es responsable de la mayor parte del consumo renal de oxígeno, la relación entre el aporte de oxígeno (reducido por hipoperfusión) y la utilización de oxígeno (reducida al descender la reabsorción) se mantiene adecuadamente, lo que evita un aumento inapropiado de la síntesis de EPO³⁷³.

EPO en la insuficiencia renal crónica

Se ha demostrado la importancia de la eritropoyetina en pacientes con insuficiencia renal crónica. La anemia es común en esta situación y se debe fundamentalmente a la producción reducida de EPO en el riñón, presumiblemente un reflejo de la reducción del funcionamiento de la masa renal^{370,385}. Esta relación se ha demostrado de forma fehaciente en estudios en que se administra EPO humana recombinante de forma intravenosa, subcutánea o intraperitoneal a pacientes anémicos en programa de diálisis crónica (véase Fig. 6-27)^{370,386,387}. La elevación del hematócrito hasta los niveles deseados de 33%-36% puede conseguirse en la mayoría de los pacientes si se administra una dosis adecuada de EPO. Tanto los niveles bajos como elevados de hematócrito se asocian con una mayor mortalidad^{388,389}.

La corrección de la anemia con EPO en pacientes con enfermedad renal en estadios terminales se asocia de forma característica con una mejoría notable de la sensación de bienestar^{370,386,387}. Esta observación demuestra que muchos de los síntomas anterior-

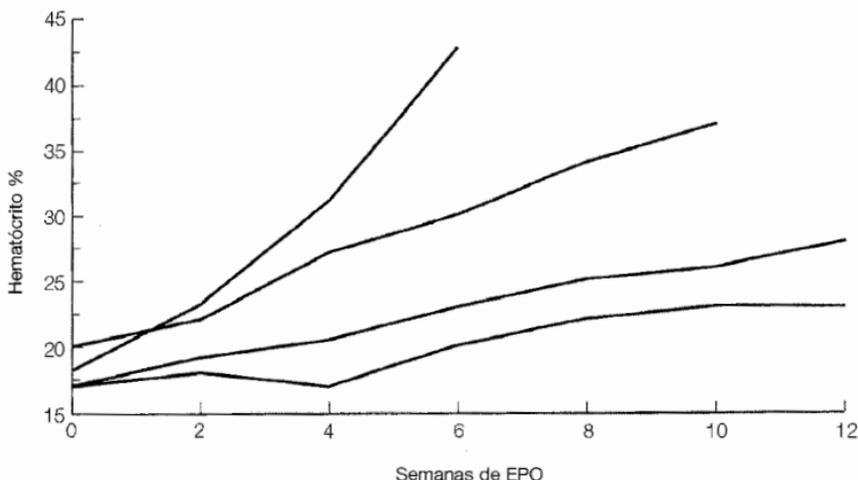


Figura 6-27. Dosis respuesta de la corrección inducida por EPO sobre la anemia urémica. Curva de la tasa del aumento del hematócrito en pacientes en diálisis administrando varias dosis (15 a 500 unidades/kg) de eritropoyetina (EPO) tres veces por semana. La respuesta es más rápida con las dosis más altas, pero se obtiene un aumento gradual y adecuado del hematócrito en la mayoría de los pacientes con la dosis de 50 unidades/kg. (Datos de Eschbach JW, Egries JC, Downing MR, et al, N Engl J Med 316:73, 1987. Utilizado con autorización.)

mente atribuidos a la retención de toxinas por el fracaso renal se deben a la anemia (o posiblemente a la deficiencia de EPO).

ENDOTELINA

La familia de la endotelina (ET) se compone de en tres péptidos de 21 aminoácidos (ET-1, ET-2 y ET-3)³⁹¹. Cada ET se forma como un propéptido conocido como gran ET, que se convierte en el péptido maduro por las enzimas convertidoras de la endotelina localizadas tanto dentro como fuera de la célula^{392,393}.

Una vez secretadas, las ET se unen a dos clases generales de receptores: endotelina A (ETA) y endotelina B (ETB)^{394,395}. La acción de la ET puede explicarse por dos sucesos importantes en la interacción con el receptor:

- La ET permanece unida al receptor durante varias horas, manteniendo un efecto sostenido.
- La ET generalmente se une a receptores localizados en la misma célula, o en células inmediatamente adyacentes a las células secretoras del péptido.

Las ET se producen por muchos tipos de células en el riñón y tienen cierta variedad de acciones biológicas. Las más importantes son:

- La regulación de la resistencia vascular.
- La modulación del transporte de líquido y electrolitos.
- La regulación de la proliferación celular y la acumulación de la matriz extracelular.

Regulación del tono vascular

Las ET, a través de la estimulación del receptor ETA, son vasoconstrictoras extremadamente poderosas³⁹⁶; su efecto es de orden superior al de cualquier otro vasoconstrictor. La vascularización renal es más sensible a la ET que cualquier otro lecho vascular³⁹⁷. Los estudios con antagonistas no selectivos del receptor de ET sugieren que la ET interviene en parte de los efectos vasoconstrictores tanto sistémicos como renales de la angiotensina II³⁹⁸.

El empleo de antagonistas selectivos del receptor ha ayudado a clarificar el papel de los receptores ETA y ETB³⁹⁹. La administración de un antagonista del receptor ETA produce vasodilatación local que puede abolirse casi completamente mediante la inhibición de la síntesis de óxido nítrico. Por el contrario, la resistencia vascular aumenta con los antagonistas del receptor ETB, si se administra sólo o tras antagonistas del receptor ETA. Así, el receptor ETB parece intervenir en la vasodilatación.

La mayoría de las ET de la vascularización renal se liberan por las células endoteliales y actúan sobre el músculo liso vascular vecino. La liberación de ET-1 por las células endoteliales se estimula por otros vasoconstrictores, agentes trombogénicos y citoquinas inflamatorias, y se reduce por los vasodilatadores (en particular el óxido nítrico) y anticoagulantes⁴⁰⁰.

No es probable que las ET estén involucradas en la regulación minuto a minuto de la resistencia vascular renal. En su lugar, las ET se liberan en cantidades significativas por las

células endoteliales renales cuando se produce un descenso prolongado y grave del flujo sanguíneo renal. Esto puede resultar adecuado, como en la situación prerenal grave, en un intento de mantener la perfusión coronaria y cerebral. Sin embargo, la vasoconstricción inducida por la ET también puede resultar perjudicial, como la vasoconstricción renal prolongada mediada por la ET tras la lesión renal isquémica o tras la exposición renal a nefrotoxinas (como ciclosporina, contrastes radiológicos, endotoxina, anfotericina B y otros agentes)^{400,401}.

Modulación del transporte de líquidos y electrólitos

Las ET se producen por muchos segmentos tubulares, siendo el lugar fundamental de síntesis el túbulo colector. Una vez secretada, la ET se une a los receptores ETB, que se encuentran en la mayoría de los segmentos de la nefrona.

Al igual que su efecto sobre la vascularización, la modulación de ET sobre el transporte de líquidos y electrólitos afecta a la modulación a largo plazo, más que instantánea, de la homeostasis hidroelectrolítica. En general, las ET tienen un efecto inhibitorio (y pueden funcionar como inhibidores autocrinos) sobre la reabsorción tubular de sodio y agua. A concentraciones de péptido, probablemente en el túbulo proximal, las ET suprimen la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ ^{402,403} y la actividad $\text{Na}^+\text{-H}^+$. Este efecto está mediado, al menos en parte, por el aumento de los niveles de metabolitos araquidónicos⁴⁰⁴.

Las ET también inhiben la reabsorción de sodio y agua por el túbulo colector cortical, antagonizando las acciones de la ADH y la aldosterona. Estos efectos están en parte mediados por las reducciones en la cantidad de AMPc y en la actividad de los canales de sodio apicales^{405,406}. Las ET son potentes inhibidores de la acumulación de AMPc inducida por la ADH en el túbulo colector medular interno; también reducen la actividad Na-K-ATPasa mediante la estimulación de la producción de prostaglandina E_2 ⁴⁰⁴.

El aumento de producción de ET en la nefrona puede resultar fisiológicamente apropiado o causar efectos tóxicos⁴⁰⁴. Por ejemplo, el aumento prolongado del aporte de agua fomenta la producción de ET-1, que inhibe la reabsorción de agua en el túbulo colector, incrementando adecuadamente la excreción de agua. Por otro lado, un descenso sostenido de la producción de ET-1 renal, como se ha sugerido que ocurre en la hipertensión arterial esencial, puede potenciar la retención de agua y sal y contribuir a la hipertensión. A primera vista, puede resultar confuso que las ET aumenten la presión sanguínea mediante la constricción de la vascularización renal, pero también disminuye la presión sanguínea promoviendo la excreción renal de sodio y agua. Sin embargo, las acciones de la ET deben contemplarse dentro del contexto de la célula diana y el receptor activado. Así, se explica la aparente paradoja al observar que la activación de los receptores ETA y ETB incrementa y disminuye la presión sanguínea sistémica, respectivamente.

Regulación de la proliferación celular y acumulación de la matriz extracelular

La proliferación celular y la acumulación de la matriz extracelular se alteran por las endotelinas, pues la ET-1 incrementa los siguientes parámetros^{405,406}.

- La liberación del inhibidor tisular de la metaloproteinasa.
- La liberación de citoquinas que estimulan la acumulación de matriz.
- La producción de fibronectina y colágeno celular renal.

Estos péptidos también pueden estimular la proliferación de cierta variedad de tipos celulares renales.

Aunque estos efectos pueden ser importantes durante el desarrollo normal, resultan clínicamente más importantes en el desarrollo de procesos patofisiológicos. En particular, las ET tienen un papel en la progresión gradual de la esclerosis glomerular y la fibrosis intersticial que se producen con la lesión renal irreversible. La inhibición de la ET reduce significativamente la cicatrización renal en modelos de insuficiencia renal crónica, mientras que los humanos con algunas enfermedades renales presentan un aumento de la producción renal de ET-1^{400,407-411}.

ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) desempeña un papel importante como molécula mensajera en la mayor parte de los sistemas orgánicos humanos⁴¹². En la pared de los vasos sanguíneos, la liberación de NO basal y estimulada por los agonistas del calcio es importante para la bioactividad del factor relajante derivado del endotelio (EDRF)⁴¹³. En el riñón, al igual que en otros órganos sólidos, las concentraciones fisiológicas de NO funcionan como vasodilatadores crónicos, y actuar fundamentalmente de forma instantánea⁴¹⁴. Sin embargo, concentraciones mayores pueden resultar tóxicas, causar lesiones a constituyentes celulares (como el ADN) e inducir hipotensión en pacientes sépticos⁴¹⁵.

Fisiología básica

El NO, una molécula gaseosa, se forma por la acción de alguna de las tres isoformas de la óxido nítrico-sintetasa (NOS). Las isoformas se denominan según el tipo celular donde se aislaron por primera vez: NOS neuronal (nNOS o NOS1), NOS inducible o macrofágica (iNOS, NOS2) y NOS endotelial (eNOS, NOS3). Las tres enzimas, que son proteínas citocromo tipo P450, facilitan la adición del nitrógeno guanidino del aminoácido arginina al oxígeno molecular, produciendo NO y agua.

La expresión de las tres isoformas difiere, por lo que se producen diversas cantidades de NO. En general, eNOS y nNOS son activos, produciendo niveles relativamente bajos de NO, que varían según la concentración de calcio intracelular. Por el contrario, la regulación transcripcional de iNOS puede inducirse intensamente, en especial por las citoquinas inflamatorias, causando grandes cantidades de NO.

El NO es un mediador paracrino que actúa de forma diferente a los mediadores endocrinos como la angiotensina II o la ADH. El NO, que se produce y se libera por células individuales, atraviesa rápidamente las membranas biológicas de las células vecinas, modulando cierto número de cascadas de señal. Puesto que posee una vida media muy corta, ejerce sus efectos de forma local y transitoria.

La diana celular más reconocida del NO es la guanilato ciclasa soluble que contiene el grupo hemo. La estimulación de este componente potencia la síntesis de GMP cíclico (GMPc) a partir del trifosfato de guanosina (GTP), incrementando los niveles citosólicos de GMPc. Los efectos del NO pueden aumentarse mediante la inhibición del catabolismo del GMPc, un proceso catalizado por una familia de fosfodiesterasas.

También existen otras dianas celulares para el NO:

- El NO interacciona con los grupos tiol de las proteínas y las moléculas pequeñas, favoreciendo la formación de S-nitrosotioles.
- El NO puede actuar sobre los grupos Fe/S en los centros catalíticos de las proteínas, incluyendo la hemoglobina⁴¹⁶.
- La formación de peroxinitrito a partir del NO y radical superóxido se ha implicado en la toxicidad celular a través de la tendencia del peroxinitrito a inducir alteraciones postranscripcionales en los residuos tirosina de las proteínas⁴¹⁷.

Así, los efectos biológicos del NO dependen de la concentración de NO producido así como la situación específica del entorno local, en particular la presencia y producción de grupos tiol y superóxido.

Expresión del óxido nítrico en el riñón. Las tres isoformas de la NOS pueden expresarse en el riñón. El patrón renal de la expresión de las isoformas (en individuos normales o en ciertas patologías) puede poseer importancia clínica, pues se han descrito perturbaciones de la bioactividad de la NOS en cierto número de patologías riñón-dependientes⁴¹⁸.

Las controversias y contradicciones acerca de la expresión de las isoformas NOS se deben en parte a diferencias en los métodos de detección y/o los productos detectados (como el ARNm y/o proteínas)^{419,420}:

- La nNOS se expresa principalmente en la mácula densa y en el túbulo colector medular interno.
- Aunque resulta un motivo de discusión, la iNOS se ha localizado en varios segmentos tubulares (principalmente en la rama ascendente medular gruesa pero también en el túbulo contorneado distal y el túbulo proximal), los glomérulos y las arterias interlobulares y arcuatas.
- La eNOS se expresa en el endotelio de los capilares glomerulares, las arteriolas aferentes y eferentes y las arterias intrarrenales.

La mayor actividad enzimática para la producción de NO dentro del riñón se encuentra en el túbulo colector medular interno (IMCD). La actividad NOS del IMCD es de tres a seis veces superior a la observada en los glomérulos⁴²¹.

Óxido nítrico y riñón

El conocimiento del papel del NO en el riñón se deriva fundamentalmente de los experimentos que examinan la expresión alterada de las isoformas NOS, los efectos de la inhi-

bición de las NOS (disminuyendo así los niveles de NO) o la administración de donantes de NO. Las acciones más importantes del NO en el riñón son:

- Regulación de la hemodinámica renal.
- Modulación del transporte de líquido y electrolitos.
- Regulación del daño en respuesta a las lesiones.

Hemodinámica renal. Como se ha mencionado previamente, el eNOS se expresa en una cantidad variable de células endoteliales de la arteriola aferente, glomérulo, y arteriola eferente⁴²². El NO derivado del endotelio desempeña un importante papel en el mantenimiento de la dilatación arteriolar al participar en el control paracrino de la resistencia vascular glomerular renal y del tono celular mesangial. En la rata, la inhibición aguda sistémica de la NOS produce un marcado incremento de la resistencia vascular en las arteriolas aferente y eferente, y la disminución del coeficiente de ultrafiltración capilar glomerular⁴²³. Además, el bloqueo sistémico crónico de la bioactividad del NO en las ratas inducido mediante la inhibición farmacológica de la actividad de la enzima NOS causa hipertensión capilar glomerular⁴²⁴. En estos modelos, el incremento significativo de la resistencia arteriolar eferente también refleja la importante contribución de la angiotensina II y la endotelina-1⁴²⁵.

La presión sistémica se ve afectada significativamente por el NO. En modelos animales, la hipertensión deriva de la delección de los genes para la eNOS^{426,427} o por la inhibición crónica de la síntesis de NO^{424,428}, mientras que se produce hipotensión en ratones transgénicos que sobreexpresan eNOS⁴²⁹. Con la inhibición de la síntesis de NO o la supresión de los genes eNOS, se producen reducciones significativas del flujo plasmático renal y de la tasa de filtración glomerular paralelas al desarrollo de la hipertensión^{426,428}.

En algunas situaciones clínicas, el aumento de la actividad eNOS puede resultar perjudicial; por ejemplo, puede contribuir a la vasodilatación renal y la hiperfiltración glomerular observadas en la nefropatía diabética. En un modelo con ratas diabéticas, se bloquea el aumento de la filtración glomerular y plasmática renal con la administración de un bloqueante NOS no selectivo⁴³⁰. Se observaba un incremento de los niveles de proteína eNOS, pero no de iNOS, en los glomérulos de dichos animales, lo que sugiere que los efectos hemodinámicos se deben al aumento de la actividad eNOS⁴³⁰.

Transporte de solutos y agua. Aunque muchas respuestas renales al bloqueo de NOS están mediadas por sus acciones en la microcirculación, el NO también afecta al transporte de solutos y agua mediante la alteración directa de la función de los segmentos específicos de la nefrona. En particular, el NO parece desempeñar un papel en el control homeostático momento a momento sobre la excreción renal de sodio y el volumen del líquido extracelular.

- La síntesis intrarrenal de NO aumenta en los periodos con aporte abundante de sal, lo que facilita así la excreción renal de sodio. La administración de donantes de NO también incrementa la eliminación de sodio.
- En comparación, el bloqueo agudo o crónico de la síntesis de NO (con inhibidores de la NOS) disminuye la excreción de sodio, incluso a concentraciones que no afectan a la hemodinámica renal glomerular o a la sistémica. Por ejemplo, la adminis-

tracción crónica de un inhibidor de la NOS en humanos causa una reducción del 40 % en la excreción fraccional de sodio.

Así, los niveles aumentados o disminuidos de NO potencian y disminuyen la excreción urinaria de sodio, respectivamente. Esto se debe a los efectos de los transportadores epiteliales localizados en los segmentos específicos de la nefrona. Específicamente, el NO inhibe la entrada de sodio en el túbulo colector cortical, el intercambio Na-K en el túbulo proximal y la actividad Na-K-ATPasa en diversos segmentos de la nefrona^{432,433}. El NO también disminuye la respuesta del túbulo colector a la ADH, lo que facilita la excreción de agua⁴³⁴.

Retroalimentación tubuloglomerular. Se cree que algunos de los efectos de la inhibición de la NOS sobre la homeostasis de los líquidos corporales están mediados por variaciones en la función de nNOS expresada en la mácula densa. El NO sintetizado por nNOS en la mácula densa pone en marcha la respuesta de retroalimentación tubuloglomerular (TGF), por la que el incremento de aporte de cloruro sódico a la mácula densa disminuye la tasa de filtración glomerular manteniendo el flujo distal a un nivel relativamente constante⁴³⁵.

Sin embargo, los experimentos de micropunción con antagonistas de la NOS indican que el NO no interviene en la TGF. En su lugar, la liberación de NO desde la mácula densa es un factor modulador que aumenta durante el incremento del aporte de cloruro sódico, contrarrestando así la constricción de la arteriola aferente obtenida como en la respuesta TGF. De este modo, las variaciones de la producción de NO en la mácula densa pueden subyacer bajo la puesta en marcha de la TGF que se produce al modificar el aporte de sal; la respuesta se desencadena con una dieta rica en sal, pues el mantenimiento de la filtración glomerular promueve la excreción del exceso de sal⁴³⁶.

Papel en la lesión renal. El papel del NO en la respuesta al daño renal varía según el tipo celular y la isoforma NO. La función del NO derivado del endotelio como dilatador tónico y su capacidad para inhibir la activación y adhesión plaquetaria pueden contribuir a minimizar el daño en las glomerulonefritis. Esto se ha demostrado en estudios con ratones en los que la inactivación dirigida del gen eNOS incrementa la sensibilidad a la lesión glomerular^{426,437}.

Sin embargo, el NO generado por las células epiteliales mesangiales y epiteliales tubulares pueden exacerbar la lesión, en parte debido a la capacidad de dichas células para inducir la expresión de iNOS como respuesta al estímulo inflamatorio⁴³⁸. Aunque las células mesangiales no expresan cantidades apreciables de cualquiera de las isoformas NOS en condiciones basales, puede inducirse en ellas la expresión de iNOS, un hecho documentado en las glomerulonefritis humanas, los modelos animales de lesión glomerular y en los experimentos *in vitro* con citoquinas inflamatorias⁴³⁹⁻⁴⁴¹. Por ejemplo, la exposición de las células mesangiales al factor α de necrosis tumoral (TNF- α) causa un incremento de 30 veces en el contenido de GMPc, que se comienza a apreciar a las 8 horas y se prolonga como máximo durante 24 h⁴⁴².

Bajo el estímulo inflamatorio, el incremento de los niveles de NO puede potenciar la lesión mediante la supresión del eNOS (causando vasoconstricción) y provocando directamente daño de las células epiteliales⁴³⁹. El daño celular se debe probablemente a la formación de peroxinitrito a partir del NO y los radicales superóxido.

RESUMEN

Las variaciones en la secreción de hormonas se clasifican en primarias, es decir, no fisiológicas, o en secundarias, es decir, fisiológicas. Por ejemplo, la liberación de aldosterona es adecuada en la depleción de volumen; esto se denomina hiperaldosteronismo secundario. Por el contrario, la hipersecreción autónoma de aldosterona debido a un adenoma suprarrenal se denomina hiperaldosteronismo primario. En este momento puede resultar útil un breve repaso de las características clínicas de estos desórdenes primarios para ilustrar el papel de una hormona particular en la regulación de la homeostasis hidroelectrolítica. La mayor parte de estas situaciones se comentan con detalle en los importantes capítulos clínicos de la Sección II.

El exceso primario de secreción de ADH causa el incremento de la reabsorción de agua en los túbulos colectores. Se denomina *síndrome de secreción inadecuada de ADH* y se caracteriza por la retención de agua, con hipoosmolalidad e hiponatremia. En esta patología no se produce expansión de volumen y edema porque, de forma similar a lo que ocurre en el escape de aldosterona, la retención inicial de líquidos causa una diuresis espontánea que puede estar mediada por el aumento de la presión de perfusión renal y, quizás, por el incremento de liberación del PNA (véase Fig. 6-15).

Por el contrario, la reabsorción de agua se reduce en ausencia de ADH, pues se producen grandes volúmenes (hasta 10-20 L/día) de orina diluida. Esto puede deberse al déficit de secreción de hormona (diabetes insípida central) o resistencia renal a los efectos de la ADH (diabetes insípida nefrogénica). A pesar de la poliuria, los pacientes con cualquier forma de diabetes insípida suelen mantener un balance hídrico casi normal, debido a que la estimulación de la sed favorece el aporte de agua para compensar la abundante diuresis.

El hiperaldosteronismo primario se asocia con un aumento de la secreción de K^+ y H^+ en el túbulo colector cortical, con hipocalcemia y alcalosis metabólica. La retención inicial de Na^+ y agua también favorece el desarrollo de hipertensión; sin embargo, la retención de líquido sólo dura unos días debido al escape de aldosterona.

El hipoadosteronismo, en comparación, se caracteriza por diversos grados de hipercalcemia, acidosis metabólica y pérdida de Na^+ . La alteración más llamativa es el aumento de la concentración de potasio, pues la aldosterona es la principal hormona que interviene en la excreción urinaria de K^+ . Por otro lado, la intensa pérdida de Na^+ generalmente no es un hecho significativo en esta patología en adultos, porque otros factores natriuréticos (como la angiotensina II y la reducción de la presión de perfusión renal) se activan por la depleción inicial de volumen (véase Cap. 8).

La PTH incrementa la resorción ósea, la excreción urinaria de fosfato y la síntesis renal de calcitriol. Como consecuencia, en la hipersecreción primaria de PTH se produce hipercalcemia con una concentración normal o disminuida de fosfato. Como contraste, el hipoparatiroidismo produce hipocalcemia (que se debe en parte al déficit asociado de calcitriol) e hiperfosfatemia.

El calcitriol incrementa la disponibilidad de calcio y fosfato fundamentalmente por el aumento de su tasa de absorción intestinal y su liberación procedente del hueso. Como consecuencia, el déficit de calcitriol se caracteriza por hipocalcemia e hipofosfatemia; la ausencia de calcitriol puede asociarse también con raquitismo en los niños y osteoma-

lacia en los adultos, pues se necesitan niveles adecuados de calcitriol, calcio y fosfato para la mineralización normal del hueso.

El exceso de vitamina D (debido a la ingesta crónica de altas dosis de vitamina D o a una enfermedad granulomatosa como la sarcoidosis) causa, de manera característica, un aumento de la absorción intestinal de Ca^{2+} , un incremento de la resorción ósea, hipercalcemia y, en algunos casos, hipercalcemia^{277,278,281,390}. Las alteraciones del balance de Ca^{2+} inducidas por la ingestión prolongada de vitamina D se deben básicamente al calcifediol, el precursor 25-hidroxilado del calcitriol. La síntesis hepática de calcifediol es sustrato-dependiente y no se regula fisiológicamente²⁴⁹; como consecuencia, el aumento de aporte de vitamina D puede causar un marcado incremento de la producción de calcifediol³⁹⁰. Este compuesto es menos activo pero, en este caso, es capaz de promover el desarrollo de hipercalcemia. En comparación, no se observa un aumento significativo de la síntesis de calcitriol, debido a los efectos inhibitorios del aumento de la concentración plasmática de Ca^{2+} y la reducción asociada de la liberación de PTH³⁹⁰.

PROBLEMAS

6-1. La secreción de aldosterona puede aumentar por un adenoma suprarrenal autónomo o por la existencia de depleción de volumen. ¿Cómo se encontrará la actividad plasmática de renina en estas dos situaciones?

6-2. Los pacientes con insuficiencia renal tienen la osmolalidad plasmática elevada debido al aumento del BUN, pero no presentan liberación persistente de ADH. ¿Por qué?

6-3. La sed protege frente al desarrollo de hipernatremia. ¿Por qué la capacidad de interrumpir la sed osmótica no protege frente a la hiponatremia?

6-4. ¿Qué efecto producirán los siguientes sobre la síntesis de calcitriol?

- Ingestión de una dieta rica en fosfato.
- Hipoparatiroidismo.
- Ingestión de una dieta rica en calcio.
- Enfermedad renal con restricción de fosfato para evitar la retención del mismo.

6-5. ¿Qué efecto causará cada uno de los siguientes sobre la liberación de aldosterona, PNA y ADH?

- Ingestión de una sobrecarga de Na^+ (por ejemplo, patatas fritas) sin agua.
- Ingestión de una sobrecarga de agua, que normalmente se excreta con rapidez sin variaciones del volumen extracelular.
- Una infusión intravenosa de salino isotónico.
- Una diarrea intensa permaneciendo normal la concentración plasmática de Na^+ .
- Los diuréticos de asa causan hipercalcemia disminuyendo la reabsorción de Ca^{++} .

6-6. La aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ . ¿Por qué el sodio retenido no causa una elevación de la concentración plasmática de Na^+ ?

6-7. Los pacientes con las siguientes condiciones ¿tienen riesgo de desarrollar una alteración de la función renal tras la administración de un antiinflamatorio no esteroideo

- Dieta pobre en sal.
- Dieta rica en sal.
- Hipertensión sin tratamiento.
- Insuficiencia cardíaca.
- Vómitos profusos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spiegel AM, Weinstein LS, Shenker A. Abnormalities in G-protein coupled signal transduction pathways in human disease. *J Clin Invest* 92:1119, 1993.
2. Miller RT. Transmembrane signalling through G proteins. *Kidney Int* 39:421, 1991.
3. Wong SK-F, Garbers D. Receptor guanylyl cyclases. *J Clin Invest* 90:299, 1992.
4. Berridge MJ. Inositol triphosphate and calcium signalling. *Nature* 361:315, 1993.
5. Bastl CP, Hayslett JP. The cellular action of aldosterone in target epithelia. *Kidney Int* 42:250, 1992.
6. Funder JW. Mineralocorticoids, glucocorticoids, receptors and response elements. *Science* 259:1132, 1993.
7. Vaughan M. Signaling by heterotrimeric G proteins minireview series. *J Biol Chem* 273:667, 1998.
8. Neer EJ. Heterotrimeric G proteins: Organizers of transmembrane signals. *Cell* 80:249, 1995.
9. Schulz S, Waldman SA. The guanylyl cyclase family of natriuretic peptide receptors. *Vitam Horm* 57:123, 1999.
10. Snyder HM, Noland TD, Breyer MD. cAMP-dependent protein kinase mediates hydrosmotic effect of vasopressin in collecting duct. *Am J Physiol* 263:C147, 1992.
11. Clapham DE, Neer EJ. New role of G-protein beta-gamma-dimers in transmembrane signalling. *Nature* 365:403, 1993.
12. Duda T, Goracznik RM, Sharma RK. Site-directed mutational analysis of a guanylate cyclase cDNA reveals the atrial natriuretic factor signaling site. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:7882, 1991.
13. Light DB, Corbin JD, Stanton BA. Dual ion-channel regulation by cyclic GMP and cyclic GMP-dependent protein kinase. *Nature* 344:336, 1990.
14. Abramow M, Beauwens R, Cogan E. Cellular events in ADH action. *Kidney Int* 32(suppl 21):S-56, 1987.
15. Hebert RL, Jacobson HR, Breyer MD. PGE₂ inhibits AVP-induced water flow in cortical collecting ducts by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 259:F318, 1990.
16. Denis M, Poellinger L, Wikstrom A-C. Requirement of hormone for thermal conversion of the glucocorticoid receptor to a DNA-binding site. *Nature* 333:686, 1988.
17. Brown AJ, Finch J, Grieff M, et al. The mechanism for the disparate actions of calcitriol and 22-oxacalcitriol in the intestine. *Endocrinology* 133:1158, 1993.
18. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 β -estradiol and raloxifene. *Science* 273:1222, 1996.
19. Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 389:753, 1997.
20. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337:1641, 1997.
21. Chlebowski RT, Collyar DE, Somerfield MR, Pfister DG for the American Society of Clinical Oncology Working Group on Breast Cancer Risk Reduction Strategies. Tamoxifen and raloxifene. *J Clin Oncol* 17:1939, 1999.
22. Zimmerman EA, Nilaver G, Hou-Yu A, Silverman AJ. Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in central nervous system. *Fed Proc* 43:91, 1984.
23. Lencer WI, Brown D, Ausiello D, Verkman AS. Endocytosis of water channels in rat kidney: Cell specificity and correlation with in vivo anti-diuresis. *Am J Physiol* 259:C920, 1990.
24. Nielsen S, DiGiovanni SR, Christensen EI, et al. Cellular and subcellular immunolocalization of vasopressin-regulated water channels in rat kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:1163, 1993.
25. Bichet DG, Razi M, Lonergan M, et al. Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino [6-D-arginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 318:881, 1988.

26. Sugimoto T, Saito M, Mochizuki S, et al. Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor. *J Biol Chem* 269:27088, 1994.
27. Sasaki S, Fushimi K, Saito H, et al. Cloning, characterization, and chromosomal mapping of human aquaporin of collecting duct. *J Clin Invest* 93:1250, 1994.
28. Hayashi M, Sasaki S, Tsuganazawa H, et al. Expression and distribution of aquaporin of collecting duct are related by vasopressin V₂ receptors in rat kidney. *J Clin Invest* 94:1778, 1994.
29. Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirement for human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 264:92, 1994.
30. Deen PM, Croes H, van Aubel RA, et al. Water channels encoded by mutant aquaporin-2 genes in nephrogenic diabetes insipidus are impaired in their cellular trafficking. *J Clin Invest* 95:2291, 1995.
31. Harris HW Jr, Strange K, Zeidel M. Current understanding of the cellular biology and molecular structure of antidiuretic hormone-stimulated water transport pathway. *J Clin Invest* 88:1, 1991.
32. Yamamoto T, Sasaki S. Aquaporins in the kidney: Emerging new aspects. *Kidney Int* 54:1041, 1998.
33. Nielsen S, Kwon T-H, Christensen BM, et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 10:647, 1999.
34. Brown D. Membrane recycling and epithelial cell function. *Am J Physiol* 256:F1, 1989.
35. Strange K, Spring KR. Absence of significant cellular dilution during ADH-stimulated water reabsorption. *Science* 235:1068, 1987.
36. Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 8:1951, 1997.
37. Ala Y, Morin D, Mouillac B, et al. Functional studies of twelve mutant V₂ vasopressin receptors related to nephrogenic diabetes insipidus: Molecular basis of a mild clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 9:1861, 1998.
38. Oksche A, Moller A, Dickson J, et al. Two novel mutations in the aquaporin-2 and the vasopressin V₂ receptor genes in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Hum Genet* 98:5, 1996.
39. Hochberg Z, van Lieburg A, Even L, et al. Autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin-2 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 82:686, 1997.
40. Tamarrappoo BK, Verkman AS. Defective aquaporin-2 trafficking in nephrogenic diabetes insipidus and correction by chemical chaperones. *J Clin Invest* 101:2257, 1998.
41. Schafer JA, Hawk CT. Regulation of Na⁺ channels in the cortical collecting duct by AVP and mineralocorticoids. *Kidney Int* 41:255, 1992.
42. Field MJ, Stanton BA, Giebisch G. Influence of ADH on renal potassium handling: A micro-puncture and microperfusion study. *Kidney Int* 25:502, 1984.
43. Cassola AC, Giebisch G, Wong W. Vasopressin increases density of apical low-conductive K⁺ channels in rat CCD. *Am J Physiol* 264:F502, 1993.
44. Goldsmith SR. Vasopressin as a vasopressor. *Am J Med* 82:1213, 1987.
45. Bonvalet J-P, Pradelles P, Farman N. Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron. *Am J Physiol* 253:F377, 1987.
46. Kirschenbaum MA, Lowe AG, Trizna W, Fine LG. Regulation of vasopressin action by prostaglandins. Evidence for prostaglandin synthesis in the rabbit cortical collecting tubule. *J Clin Invest* 70:1193, 1982.
47. Scharschmidt LA, Dunn MJ. Prostaglandin synthesis by rat glomerular mesangial cells in culture. Effects of angiotensin II and arginine vasopressin. *J Clin Invest* 71:1756, 1983.
48. Breyer MD, Jacobson HR, Hebert RL. Cellular mechanisms of prostaglandin E₂ and vasopressin interactions in the collecting duct. *Kidney Int* 38:618, 1990.
49. Stokes JB. Integrated actions of renal medullary prostaglandins in the control of water excretion. *Am J Physiol* 240:F471, 1981.
50. Yared A, Kon V, Ichikawa I. Mechanism of preservation of glomerular perfusion and filtration during acute extracellular fluid volume depletion. Importance of intrarenal vasopressin-

- prostaglandin interaction for protecting kidneys from constrictor action of vasopressin. *J Clin Invest* 75:1477, 1985.
51. Exton JH. Calcium-signalling in cells' molecular mechanisms. *Kidney Int* (suppl 23):S-68, 1987.
 52. Terada Y, Tomita K, Nonoguchi H, et al. Differential localization and regulation of two types of vasopressin receptor messenger RNA in microdissected rat nephron segments using reverse transcription polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 92:2339, 1993.
 53. Ammar A, Roseau S, Butlen D. Pharmacological characterization of V1 α vasopressin receptor in the rat cortical collecting duct. *Am J Physiol* 262:F456, 1992.
 54. Ando Y, Breyer MD, Jacobson HR. Dose-dependent heterogeneous actions of vasopressin in rabbit cortical collecting tubules. *Am J Physiol* 256:F556, 1989.
 55. Zimmerman EA, Ma L-Y, Nilaver G. Anatomical basis of thirst and vasopressin secretion. *Kidney Int* 32(suppl 21):S-14, 1987.
 56. Zeigler ZR, Megaludis A, Fraley DS. Desmopressin (d-DAVP) effects on platelet rheology and von Willebrand factor activities in uremia. *Am J Hematol* 39:90, 1992.
 57. Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol* 253:R671, 1987.
 58. Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int* 32(suppl 21):S-20, 1987.
 59. Verney EB. Absorption and excretion of water: The antidiuretic hormone. *Lancet* 2:781, 1946.
 60. Choi-Kwon S, Baertschi AJ. Splanchnic osmosensation and vasopressin: Mechanisms and neural pathways. *Am J Physiol* 261:E18, 1991.
 61. Oliet SH, Bourque CW. Mechanosensitive channels transduce osmosensitivity in supraoptic neurons. *Nature* 364:341, 1993.
 62. Voisin DL, Chakfe Y, Bourque CW. Coincident detection of CSF Na⁺ and osmotic pressure in osmoregulatory neurons of the supraoptic nucleus. *Neuron* 24:253, 1999.
 63. Vokes TP, Aycinena PR, Robertson GL. Effects of insulin on osmoregulation of vasopressin. *Am J Physiol* 252:E538, 1987.
 64. Leaf A, Mamby AR. The normal antidiuretic mechanism in man and dog: Its regulation by extracellular fluid tonicity. *J Clin Invest* 31:54, 1952.
 65. Lindheimer MD, Marron WM, Davison JM. Osmoregulation of thirst and vasopressin release in pregnancy. *Am J Physiol* 257:F1598, 1989.
 66. Thompson CJ, Selby P, Baylis PH. Reproducibility of osmotic and nonosmotic tests of vasopressin secretion in men. *Am J Physiol* 260:R533, 1991.
 67. Mann JFE, Johnson AK, Ritz E, Ganten D. Thirst and the renin-angiotensin system. *Kidney Int* 32(suppl 21):S-27, 1987.
 68. Williams TDM, Lightman SL. Oral hypertonic saline causes transient fall of vasopressin in humans. *Am J Physiol* 251:R214, 1986.
 69. Thompson CJ, Burd JM, Baylis PH. Acute suppression of plasma vasopressin and thirst after drinking in hypernatremic humans. *Am J Physiol* 252:R1138, 1987.
 70. Appelgren BH, Thrasher TN, Keil LC, Ramsay DJ. Mechanism of drinking-induced inhibition of vasopressin secretion in dehydrated dogs. *Am J Physiol* 261:R1226, 1991.
 71. Leaf A, Mamby AR. An antidiuretic mechanism not regulated by extracellular fluid tonicity. *J Clin Invest* 31:60, 1952.
 72. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Campos J, et al. Evidence that renal prostraglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 26:72, 1984.
 73. Mettauer B, Rouleau J-L, Bichet D, et al. Sodium and water excretion abnormalities in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 105:161, 1986.
 74. Bie P, Secher NH, Astrup A, Warberg J. Cardiovascular and endocrine responses to head-up tilt and vasopressin infusions in humans. *Am J Physiol* 251:R735, 1986.
 75. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Cohn JN. Response of vasopressin and norepinephrine to lower body negative pressure in humans. *Am J Physiol* 243:H970, 1982.
 76. Anderson RJ, Cadnapaphornchai P, Harbottle JA, et al. Mechanism of effect of thoracic inferior vena cava constriction on renal water excretion. *J Clin Invest* 54:1473, 1974.

77. Goldsmith SR, Cowley AJ Jr, Francis GS, Cohn JN. Effect of increased intracardiac and arterial pressure on plasma vasopressin in humans. *Am J Physiol* 246:H647, 1984.
78. Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL. The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. *J Clin Invest* 52:3212, 1973.
79. Editorial. Nausea and vasopressin. *Lancet* 337:1133, 1991.
80. Moore FD. Common patterns of water and electrolyte change in injury, surgery, and disease. *N Engl J Med* 258:277, 1958.
81. Ukai M, Moran W Jr, Zimmerman B. The role of visceral afferent pathways on vasopressin secretion and urinary excretory patterns during surgical stress. *Ann Surg* 168:16, 1968.
82. Arief AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 314:1529, 1986.
83. Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD. Serial evaluation of vasopressin release and thirst in human pregnancy. Role of human chorionic gonadotropin in the osmoregulatory changes of gestation. *J Clin Invest* 81:798, 1988.
84. Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest* 103:525, 1999.
85. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 316:1519, 1987.
86. White PC. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* 331:250, 1994.
87. Ulick S, Wang JZ, Morton DH. The biochemical phenotypes of two inborn errors in the biosynthesis of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1415, 1992.
88. Holland OB, Carr B. Modulation of aldosterone synthase messenger ribonucleic acid levels by dietary sodium and potassium and by adrenocorticotropin. *Endocrinology* 132:2666, 1993.
89. Taymans SE, Pack S, Pak E, et al. Human CYP11B2 (aldosterone synthase) maps to chromosome 8q24.3. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1033, 1998.
90. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimeric 11-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 355:262, 1992.
91. Horisberger J-D, Rossier BC. Aldosterone regulation of gene transcription leading to control of ion transport. *Hypertension* 19:221, 1992.
92. Minuth WW, Steckelings U, Gross P. Appearance of specific proteins in the apical plasma membrane of cultured renal collecting duct principal cell epithelium after chronic administration of aldosterone and arginine vasopressin. *Differentiation* 38:194, 1988.
93. Verrey F. Early aldosterone action: Toward filling the gap between transcription and transport. *Am J Physiol* 277:F319, 1999.
94. Masilamani S, Kim GH, Mitchel C, et al. Aldosterone-mediated regulation of ENaC alpha, beta, and gamma subunit proteins in rat kidney. *J Clin Invest* 104:R19, 1999.
95. Shimkets RA, Lifton R, Canessa CM. In vivo phosphorylation of the epithelial sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:3301, 1998.
96. Chen SY, Bhargava A, Mastroberardino L, et al. Epithelial sodium channel regulated by aldosterone-induced protein sgk. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:2514, 1999.
97. Naray-Fejes-Toth A, Canessa C, Cleaveland ES, et al. sgk is an aldosterone-induced kinase in the renal collecting duct. Effects on epithelial Na⁺ channels. *J Biol Chem* 274:16973, 1999.
98. Spindler B, Verrey F. Aldosterone action: Induction of p21 (ras) and fra-2 and transcription-independent decrease in myc, jun, and fos. *Am J Physiol* 276:C1154, 1999.
99. Funder J. Enzymes and the regulation of sodium balance. *Kidney Int* 41(suppl 37):S114, 1992.
100. Kenouch S, Coutry N, Farman N, Bonvalet J-P. Multiple patterns of 11-hydroxysteroid dehydrogenase catalytic activity along the mammalian nephron. *Kidney Int* 42:56, 1992.
101. Funder JW. 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase: New answers, new questions. *Eur J Endocrinol* 134:267, 1996.
102. Farese RV Jr, Biglieri EG, Schackleton CHL, et al. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med* 325:1223, 1991.
103. Stanton B, Pan L, Deetjen H, et al. Independent effects of aldosterone and potassium on induction of potassium adaptation in rat kidney. *J Clin Invest* 79:198, 1987.

104. Garg LC, Knepper MA, Burg MB. Mineralocorticoid effects on Na-K-ATPase in individual nephron segments. *Am J Physiol* 240:F536, 1981.
105. Muto S, Muto S, Giebisch G. Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. *Am J Physiol* 253:F753, 1987.
106. Sansom S, Muto S, Giebisch G. Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. *Am J Physiol* 253:F753, 1987.
107. Rabinowitz L. Aldosterone and potassium homeostasis. *Kidney Int* 49:1738, 1996.
108. Husted RF, Laplace JR, Stokes JB. Enhancement of electrogenic Na⁺ transport across rat inner medullary collecting duct by glucocorticoid and by mineralocorticoid hormones. *J Clin Invest* 86:498, 1990.
109. Frindt G, Sackin H, Palmer LG. Whole-cell currents in rat cortical collecting tubule: Low-Na diet increases amiloride-sensitive conductance. *Am J Physiol* 258:F502, 1990.
110. Kemendy AD, Kleyman TR, Eaton DC. Aldosterone alters the open probability of amiloride-blockable sodium channels in A6 epithelia. *Am J Physiol* 263:C825, 1992.
111. Hayhurst RA, O'Neil RG. Time-dependent actions of aldosterone and amiloride on Na⁺-K⁺-ATPase of cortical collecting duct. *Am J Physiol* 254:F689, 1988.
112. Coutry N, Blot-Chabaud M, Mateo P, et al. Time course of sodium-induced Na⁺-K⁺-ATPase recruitment in rabbit cortical collecting tubule. *Am J Physiol* 263:C61, 1992.
113. Fujii Y, Takemoto F, Katz AI. Early effects of aldosterone on Na-K pump in rat cortical collecting tubules. *Am J Physiol* 259:F40, 1990.
114. Garg LC, Narang N. Effects of aldosterone on NEM-sensitive ATPases in rabbit nephron segments. *Kidney Int* 34:13, 1988.
115. Hays SR. Mineralocorticoid modulation of apical and basolateral membrane H⁺/OH⁻/HCO₃⁻ transport process in rabbit inner stripe of outer medullary collecting duct. *J Clin Invest* 90:180, 1992.
116. Naray-Fejes-Toth A, Rusvai E, Fejes-Toth G. Mineralocorticoid receptors and 11-hydroxysteroid dehydrogenase activity in renal principal and intercalated cells. *Am J Physiol* 266:F76, 1994.
117. Battle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 30:546, 1986.
118. Lauler D, Hickler RB, Thorn G. The salivary sodium-potassium ratio. A useful "screening" test for aldosteronism in hypertension. *N Engl J Med* 267:1136, 1962.
119. Panese S, Martin RS, Virginillo M, et al. Mechanism of enhanced transcellular potassium secretion in man with chronic renal failure. *Kidney Int* 31:1377, 1987.
120. Young DB. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. *Am J Physiol* 255:F811, 1988.
121. Shibata H, Ogishima T, Mitani F, et al. Regulation of aldosterone synthase cytochrome P450 in rat adrenals by angiotensin II and potassium. *Endocrinology* 128:2534, 1991.
122. Adler GK, Chen R, Menachery AI, et al. Sodium restriction increases aldosterone synthesis by increased late pathway, not early pathway, messenger ribonucleic acid levels and enzyme activity in normal rats. *Endocrinology* 133:2235, 1993.
123. Aguilera G, Catt KJ. Regulation of aldosterone secretion by the renin-angiotensin system during sodium restriction in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75:4057, 1978.
124. Ames R, Borkowski A, Sicinski A, Laragh J. Prolonged infusions of angiotensin II and norepinephrine on blood pressure, electrolyte balance, and aldosterone and cortisol secretion in normal man and in cirrhosis with ascites. *J Clin Invest* 44:1171, 1965.
125. Sansom SC, O'Neil RG. Mineralocorticoid requirement of apical cell membrane Na⁺ and K⁺ transport of the cortical collecting duct. *Am J Physiol* 248:F858, 1985.
126. Cooke CR, Gann DS, Whelton PK, et al. Hormonal responses to acute volume changes in anephric subjects. *Kidney Int* 23:71, 1983.
127. Himathongam T, Dluhy R, Williams GH. Potassium-aldosterone-renin interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* 41:153, 1975.
128. Young DB, Smith MJ Jr, Jackson TE, Scott RE. Multiplicative interaction between angiotensin II and K concentration in stimulation of aldosterone. *Am J Physiol* 247:E328, 1984.

129. Williams GH, Braley LM. Effects of dietary sodium and potassium intake on acute stimulation of aldosterone output by isolated human adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 45:55, 1977.
130. Pratt JH, Rothrock JK, Dominguez JH. Evidence that angiotensin-II and potassium collaborate to increase cytosolic calcium and stimulate the secretion of aldosterone. *Endocrinology* 125:2463, 1989.
131. Shier DN, Kusano E, Stoner GD, et al. Production of renin, angiotensin II, and aldosterone by adrenal explant cultures: Response to potassium and converting enzyme inhibition. *Endocrinology* 125:486, 1989.
132. Kifor I, Moore TJ, Fallo F, et al. Potassium-stimulated angiotensin release from superfused adrenal capsules and enzymatically digested cells of the zona glomerulosa. *Endocrinology* 129:823, 1991.
133. Rasmussen H. The calcium messenger system. *N Engl J Med* 31:1164, 1986.
134. Braley LM, Adler GK, Mortensen RM, et al. Dose effect of adrenocorticotropin on aldosterone and cortisol biosynthesis in cultured bovine adrenal glomerulosa cells. In vitro correlate of hyperreninemic hypoaldosteronism. *Endocrinology* 131:187, 1992.
135. Taylor RE Jr, Glass GT, Radke KJ, Schneider EG. Specificity of effect of osmolality on aldosterone secretion. *Am J Physiol* 252:E118, 1987.
136. Merrill DC, Ebert TJ, Skelton MM, Cowley AW Jr. Effect of plasma sodium on aldosterone secretion during angiotensin II stimulation in normal humans. *Hypertension* 14:164, 1989.
137. Bartter FC, Liddle GW, Duncan LE Jr, et al. The regulation of aldosterone secretion in man: The role of fluid volume. *J Clin Invest*. 35:1306, 1956.
138. Good DW, Wright FS. Luminal influences on potassium secretion: Sodium concentration and fluid flow rate. *Am J Physiol* 236:F192, 1979.
139. Jamison RL. Potassium recycling. *Kidney Int* 31:695, 1987.
140. Finn A, Welt L. Effect of aldosterone administration on electrolyte excretion and GFR in the rat. *Am J Physiol* 204:243, 1963.
141. George JM, Wright L, Bell NH, Bartter FC. The syndrome of primary aldosteronism. *Am J Med* 48:343, 1970.
142. August JT, Nelson DH, Thorn GW. Response of normal subjects to large amounts of aldosterone. *J Clin Invest* 37:1549, 1958.
143. Knox FG, Burnett JC Jr, Kohan DE, et al. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids. *Kidney Int* 17:263, 1980.
144. Gonzalez-Campoy JM, Romero JC, Knox FG. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids: Role of ANF and intrarenal hormone systems. *Kidney Int* 35:767, 1989.
145. Schwartz GJ, Burg MB. Mineralocorticoid effects on cation transport by cortical collecting tubules in vitro. *Am J Physiol* 235:F576, 1978.
146. Ballerman BJ, Bloch KD, Seidman JG, Brenner BM. Atrial natriuretic peptide transcription, secretion, and glomerular receptor activity during mineralocorticoid escape in the rat. *J Clin Invest* 78:840, 1986.
147. Capuccio FP, Markandu ND, Buckley MG, et al. Changes in the plasma levels of atrial natriuretic peptides during mineralocorticoid escape in man. *Clin Sci* 72:531, 1987.
148. Grunwald JE, Sakata M, Michener ML, et al. Is atriopeptin a physiological or pathophysiological substance? *J Clin Invest* 81:1036, 1988.
149. Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape." *Hypertension* 6(suppl 1): I-183, 1984.
150. Cowley AW. Role of the renal medulla in volume and arterial pressure regulation. *Am J Physiol* 273:R1, 1997.
151. Melby JC. Primary aldosteronism. *Kidney Int* 26:769, 1984.
152. de Wardener HE, Mills IH, Clapham WF, Hayter CJ. Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin Sci* 21:249, 1961.
153. DeBold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28:89, 1981.
154. Goetz KL. Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 254:E1, 1988.

155. Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, et al. Natriuretic hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:481, 1995.
156. Zeidel M, Kikeri D, Silva P, et al. Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *J Clin Invest* 82:1067, 1988.
157. Weidmann P, Hasler L, Gnadinger MP, et al. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J Clin Invest* 77:734, 1986.
158. Nonoguchi H, Knepper MA, Manganiello VC. Effects of atrial natriuretic peptide on cyclic guanosine monophosphate and cyclic adenosine monophosphate accumulation in microdissected nephron segments in rats. *J Clin Invest* 79:500, 1987.
159. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic peptide family. *Lancet* 349:1307, 1997.
160. Gunning ME, Brady HR, Otuechere G, et al. Atrial natriuretic peptide (31–67) inhibits Na^+ transport in rabbit inner medullary collecting duct. Role of prostaglandin E₂. *J Clin Invest* 89:1411, 1992.
161. van de Stolpe A, Jamison RL. Micropuncture study of the effect of ANP on the papillary collecting duct in the rat. *Am J Physiol* 254:F477, 1988.
162. Ujjic K, Nonoguchi H, Tomita K, Marumo F. Effects of ANP and cGMP synthesis in inner medullary collecting duct subsegments of rats. *Am J Physiol* 259:F535, 1990.
163. Winaver J, Burnett JC, Tyce GM, Dousa TP. ANP inhibits Na^+ - H^+ antiport in proximal tubular brush border membrane: Role of dopamine. *Kidney Int* 38:1133, 1990.
164. Brown J, O'Flynn MA. Acute effects of physiological increments of atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 36:645, 1989.
165. Mejia R, Sands JM, Stephenson JL, Knepper MA. Renal actions of atrial natriuretic factor: A mathematical modeling study. *Am J Physiol* 257:F1146, 1989.
166. Cogan MG. Atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 37:1148, 1990.
167. Fried TA, McCoy RN, Osgood RW, Stein JH. Effects of atriopeptin-II on determinants of glomerular filtration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. *Am J Physiol* 250:F1119, 1986.
168. Ganguly A. Atrial natriuretic peptide-induced inhibition of aldosterone secretion: A quest for mediators. *Am J Physiol* 263:E181, 1992.
169. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls G, et al. Effect of physiological levels of atrial natriuretic peptide on hormone secretion: Inhibition of angiotensin-induced aldosterone secretion and renin release in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 65:765, 1987.
170. Harris PJ, Thomas D, Morgan TO. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular salt and water reabsorption. *Nature* 326:697, 1987.
171. Nonoguchi H, Sands JM, Knepper MA. Atrial natriuretic factor inhibits vasopressin-stimulated water permeability in rabbit inner medullary collecting duct. *J Clin Invest* 82:1383, 1988.
172. Morishita R, Gibbons G, Pratt RE, et al. Autocrine and paracrine effects of atrial natriuretic peptide gene transfer on vascular smooth muscle and endothelial cell growth. *J Clin Invest* 94:824, 1994.
173. Espiner WA, Richards AM, Yandle TG, et al. Natriuretic hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:481, 1995.
174. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic peptide. *Circ Res* 62:191, 1988.
175. Raine AEG, Erne P, Burgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 315:533, 1986.
176. Garcia R, Cantin M, Thibault G. Role of right and left atria in natriuresis and atrial natriuretic factor release during blood volume changes in the conscious rat. *Circ Res* 61:99, 1987.
177. Yasue H, Obata K, Okamura K, et al. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 83:46, 1989.
178. Saito Y, Nakao K, Arai H, et al. Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 83:298, 1989.
179. Gutkowska J, Nemer M, Sole MJ, et al. Lung is an important source of atrial natriuretic factor in experimental cardiomyopathy. *J Clin Invest* 83:1500, 1989.

180. Antunes-Rodrigues J, Machado BH, Andrade HA, et al. Carotid-aortic and renal baroreceptors mediate the atrial natriuretic peptide release induced by blood volume expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:6828, 1992.
181. Saxenhofer H, Gnadinger MP, Weidmann P, et al. Plasma levels and dialysance of atrial natriuretic peptide in terminal renal failure. *Kidney Int* 32:554, 1987.
182. Homcy C, Gaivin R, Zisfein J, Graham RM. Snack-induced release of atrial natriuretic peptide (letter). *N Engl J Med* 313:1484, 1984.
183. Katoh Y, Kurosawa T, Takeda S, et al. Atrial natriuretic peptide levels in treated congestive heart failure. *Lancet* 1:851, 1986.
184. de Zeeuw D, Janssen WMT, de Jong PE. Atrial natriuretic factor: Its (patho)physiological significance in humans. *Kidney Int* 41:1115, 1992.
185. Goetz KL. Evidence that atriopeptin is not a physiological regulatory of sodium excretion. *Hypertension* 15:9, 1990.
186. Field LJ, Veress PT, Steinhilber ME, et al. Kidney function in ANF-transgenic mice: Effect of blood volume expanders. *Am J Physiol* 260:R1, 1991.
187. Davis CL, Briggs JP. Effect of reduction in renal arterial pressure on atrial natriuretic peptide-induced natriuresis. *Am J Physiol* 252:F146, 1987.
188. Redfield MM, Edwards BS, Heublein DM, Burnett JC Jr. Restoration of renal response to atrial natriuretic factor in experimental low-output heart failure. *Am J Physiol* 257:R917, 1989.
189. López C, Jiménez W, Arroyo V, et al. Role of altered systemic hemodynamics in the blunted renal response to atrial natriuretic peptide in rats with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 9:217, 1989.
190. Rudd MA, Plavin S, Hirsch AT, et al. Atrial natriuretic factor-specific antibody as a tool for physiological studies. Evidence for role of atrial natriuretic factor in aldosterone and renal electrolyte regulation. *Circ Res* 65:1324, 1989.
191. Awazu M, Imada T, Kon V, et al. Role of endogenous atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Physiol* 257:R641, 1989.
192. Northridge DB, Newby DE, Rooney E, et al. Comparison of the short-term effects of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and frusemide in the treatment of patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 138:1149, 1999.
193. Wilkins MR, Unwin RJ, Kenny AJ. Endopeptidase-24.11 and its inhibitors: Potential therapeutic agents for edematous disorders and hypertension. *Kidney Int* 43:273, 1993.
194. Chen HH, Schirger JA, Chau WL, et al. Renal response to acute neutral endopeptidase inhibition in mild and severe experimental heart failure. *Circulation* 100:2443, 1999.
195. Margulies KB, Perella MA, McKinley LJ, Burnett JC Jr. Angiotensin inhibition potentiates the renal responses to neutral endopeptidase inhibition in dogs with congestive heart failure. *J Clin Invest* 88:1636, 1991.
196. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Vasoepitidase inhibition or angiotensin converting enzyme in heart failure? Results of the IMPRESS trial. Presented at 72nd Annual Scientific Sessions of the American Heart Association, Atlanta, 1999.
197. Goetz KL. Renal natriuretic peptide (urodilatin?) and atriopeptin. Evolving concepts. *Am J Physiol* 261:F921, 1991.
198. Hildebrandt DA, Mizelle HL, Brands MW, Hall JE. Comparison of renal actions of urodilatin and atrial natriuretic peptide. *Am J Physiol* 262:R395, 1992.
199. Ritter D, Chao J, Needleman P, et al. Localization, synthetic regulation, and biology of renal atriopeptin-like prohormone. *Am J Physiol* 263:F503, 1992.
200. Endlich K, Forssman WG, Steinhausen M. Effects of urodilatin in the rat kidney: Comparison with ANF and interaction with vasoactive substances. *Kidney Int* 47:1558, 1995.
201. Mukoyama M, Nakao K, Hosada K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 88:1402, 1991.
202. Davidson NC, Struthers AD. Brain natriuretic peptide. *J Hypertens* 12:329, 1994.
203. Berendes E, Walter M, Cullen P, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 349:245, 1997.

204. Vesely DL, Douglas MA, Dietz JR, et al. Three peptides from the atrial natriuretic factor pro-hormone amino terminus lower blood pressure and produce diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans. *Circulation* 90:1129, 1994.
205. Mattingly MT, Brandt RR, Heublein DM, et al. Presence of C-type natriuretic peptide in human kidney and urine. *Kidney Int* 46:744, 1994.
206. Barletta G, Lazzeri C, Vecchiarino S, et al. Low-dose C-type natriuretic peptide does not affect cardiac and renal function in humans. *Hypertension* 31:802, 1998.
207. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction. *Lancet* 341:1105, 1993.
208. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 341:1109, 1993.
209. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 351:9, 1998.
210. Farman N, Fradelles P, Bonvalet J-P. PGE₂, PGF_{2α}, 6-keto-PGF_{1α}, and TxB₂ synthesis along the rabbit nephron. *Am J Physiol* 252:F53, 1987.
211. Stahl RAK, Paravicini M, Schollmeyer P. Angiotensin II stimulation of prostaglandin E₂ and 6-keto-F_{1α} formation by isolated human glomeruli. *Kidney Int* 26:30, 1984.
212. DeWitt DL, Meade EA, Smith WL. PGH synthase isoenzyme selectivity: The potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 95:40S, 1993.
213. Remuzzi F, FitzGerald GA, Patrono C. Thromboxane synthesis and action within the kidney. *Kidney Int* 41:1483, 1992.
214. Badr KF, Brenner BM, Ichikawa I. Effects of leukotriene D₄ on glomerular dynamics in the rat. *Am J Physiol* 253:F239, 1987.
215. Carroll MA, Balazy M, Huang DD, et al. Cytochrome P450-derived renal HETES: Storage and release. *Kidney Int* 51:1696, 1997.
216. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 32:1, 1987.
217. Oates JA, Fitzgerald GA, Branch RA, et al. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A₂ formation. *N Engl J Med* 319:761, 1988.
218. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial [see comments]. *JAMA* 282:1921, 1999.
219. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 282:1929, 1999.
220. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 12:1063, 1998.
221. Morhan SG, Langenbach R, Loftin CD, et al. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 83:473, 1995.
222. Bryer MD, Jacobson HR, Breyer RM. Functional and molecular aspects of renal prostaglandin receptors. *J Am Soc Nephrol* 7:8, 1996.
223. Oliver JA, Pinto J, Sciacca RR, Cannon PJ. Increased renal secretion of norepinephrine and prostaglandin E₂ during sodium depletion in the dog. *J Clin Invest* 66:748, 1980.
224. Chou S-Y, Dahnan A, Porush JG. Renal actions of endothelin: Interaction with prostacyclin. *Am J Physiol* 259:F645, 1990.
225. Schor N, Ichikawa I, Brenner BM. Glomerular adaptations to chronic dietary salt restriction or excess. *Am J Physiol* 238:F428, 1980.
226. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 310:563, 1984.
227. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 310:347, 1984.

228. Laffi G, Daskalopoulos G, Kronberg I, et al. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with cirrhosis and ascites. An explanation for the renal-sparing effect of sulindac. *Gastroenterology* 90:182, 1986.
229. Zipser RD, Hoefs JC, Speckart PF, et al. Prostaglandins: Modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 48:895, 1979.
230. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 153:477, 1993.
231. Wong DG, Spence JD, Lamki L, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on control of hypertension by β -blockers and diuretics. *Lancet* 1:997, 1986.
232. Sahloul MZ, al-Kiek R, Ivanovich P, Mujais SK. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. Cooperative malfeasance. *Nephron* 56:345, 1990.
233. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 31:1402, 1987.
234. Freeman RH, Davis JO, Villareal D. Role of renal prostaglandins in the control of renin release. *Circ Res* 54:1, 1984.
235. Ho S, Carretero OA, Abe K, et al. Effect of prostanoids on renin release from rabbit afferent arterioles with and without macula densa. *Kidney Int* 35:1138, 1989.
236. Rullope LM, Robles RG, Paya C, et al. Effects of long-term treatment with indomethacin on renal function. *Hypertension* 8:677, 1986.
237. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klassen DK. Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. A prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med* 112:568, 1990.
238. Zimran A, Dramer M, Plaskin M, Hershko C. Incidence of hyperkalaemia induced by indomethacin in a hospital population. *Br Med J* 291:107, 1985.
239. Kramer HJ, Glanzer K, Dusing R. Role of prostaglandins in the regulation of renal water excretion. *Kidney Int* 19:851, 1981.
240. Berl T, Raz A, Wald H, et al. Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin: Studies in man and rat. *Am J Physiol* 232:F529, 1977.
241. Herbert RL, Jacobson HR, Breyer MD. Prostaglandin E_2 inhibits sodium transport in rabbit cortical collecting duct by increasing intracellular calcium. *J Clin Invest* 87:1992, 1991.
242. Satoh T, Cohen HT, Katz AI. Intracellular signalling in the regulation of renal Na-K-ATPase. I. Role of cyclic AMP. *J Clin Invest* 89:1496, 1992.
243. Ling BN, Kokko KE, Eaton DC. Inhibition of apical Na^+ channels in rabbit cortical collecting tubules by basolateral prostaglandin E_2 is modulated by protein kinase C. *J Clin Invest* 90:1328, 1992.
244. Chen L, Reif MC, Schafer J. Clonidine and PGE_2 have different effects on Na^+ and water transport in rat and rabbit CCD. *Am J Physiol* 261:F123, 1991.
245. Zeidel ML, Brady HR, Kone BC, et al. Endothelin, a peptide inhibitor of Na^+ - K^+ -ATPase in intact renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol* 257:C1101, 1989.
246. Brater DC. Analysis of the effect of indomethacin on the response to furosemide in man: Effect of dose of furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 210:386, 1979.
247. Silva P, Rosen S, Spokes K, et al. Influence of endogenous prostaglandins on mTAL injury. *J Am Soc Nephrol* 1:808, 1990.
248. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int* 40:1177, 1991.
249. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 32:912, 1987.
250. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 320:980, 1989.
251. Brown EM. PTH secretion in vivo and in vitro. Regulation by calcium and other secretagogues. *Miner Electrolyte Metab* 8:130, 1982.
252. Brown EM, Herbert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 20:303, 1997.
253. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 277:F157, 1999.
254. Kurokawa K. Calcium-regulating hormones and the kidney. *Kidney Int* 32:760, 1987.

255. Brown EM, Herbert SC. A cloned extracellular Ca^{2+} -sensing receptor: Molecular mediator of the actions of extracellular Ca^{2+} on parathyroid and kidney cells? *Kidney Int* 49:1042, 1996.
256. Cole DE, Peltekova VD, Rubin LA, et al. A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor and circulating calcium concentrations. *Lancet* 353:112, 1999.
257. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, et al. Mutations in the human Ca^{2+} -sensing receptor gene causes familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 75:1297, 1993.
258. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest* 93:1108, 1994.
259. Rose BD, Hebert SC. Disorders of the calcium-sensing receptor: Familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia. In Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine* Wellesley, MA, UpToDate, 2000
260. Chabardes D, Gagnan-Brunette M, Imbert-Teboul M, et al. Adenylate cyclase responsiveness to hormones in various portions of the human nephron. *J Clin Invest* 65:439, 1980.
261. Biber J, Custer M, Magagnin S, et al. Renal Na/Pi-cotransporters. *Kidney Int* 49:981, 1996.
262. Dunlay R, Hruska K. PTH receptor coupling to phospholipase C is an alternate pathway of signal transduction in bone and kidney. *Am J Physiol* 258:F223, 1990.
263. Sheu JN, Baum M, Harkins EW, Quigley R. Maturation changes in rabbit renal cortical phospholipase A_2 activity. *Kidney Int* 52:71, 1997.
264. Murer H, Werner A, Reshkin S, et al. Cellular mechanisms in proximal tubular reabsorption of inorganic phosphate. *Am J Physiol* 260:C885, 1991.
265. Murer H, Lotscher M, Kaissling B, et al. Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: Molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. *Kidney Int* 49:1769, 1996.
266. Pfister M, Lederer E, Forgo J, et al. Downregulation of the Na/Pi cotransporter type II by parathyroid hormone (PTH) in OK cells. *J Biol Chem* 272:20125, 1997.
267. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol* 264:F181, 1993.
268. Gesek GA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 90:749, 1992.
269. Bouhtiauy I, Lajeunessè D, Brunette MG. The mechanisms of parathyroid hormone action on calcium reabsorption by the distal tubule. *Endocrinology* 128:251, 1991.
270. Bichara M, Mercier O, Borensztein P, Paillard M. Acute metabolic acidosis enhances circulating parathyroid hormone which contributes to the renal response against acidosis in the rat. *J Clin Invest* 86:430, 1990.
271. Kawashima H, Kurokawa K. Metabolism and sites of action of vitamin D in the kidney. *Kidney Int* 29:98, 1986.
272. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, et al. 25-hydroxyvitamin D_2 1α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 277:1827, 1997.
273. Zehnder D, Bland R, Walker EA, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D_3 - 1α -hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 10:2465, 1999.
274. Cadranel J, Garabedian M, Milleron B, et al. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ production by T lymphocytes and alveolar macrophages recovered by lavage from normocalcemic patients with tuberculosis. *J Clin Invest* 85:1588, 1990.
275. Dusso A, Finch J, Delmez J, et al. Extrarenal production of calcitriol. *Kidney Int* 38(suppl 29):S-36, 1990.
276. Reichel H, Koeffler HP, Barbers R, Norman AW. Regulation of $1,25$ -dihydroxyvitamin D_3 production by cultured alveolar macrophages from normal donors and from patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 65:1201, 1987.
277. Sharma OP. Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest* 109:535, 1996.
278. Sandler LM, Winearls CG, Fraher LJ, et al. Studies of the hypercalcemia of sarcoidosis: Effects of steroids and exogenous vitamin D_3 on the circulating concentration of $1,25$ -dihydroxy vitamin D_3 . *Q J Med* 53:165, 1984.

279. Kozeny GA, Barbato AL, Bansal VK, et al. Hypercalcemia associated with silicone-induced granulomas. *N Engl J Med* 311:1103, 1984.
280. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 82:1383, 1993.
281. Adams JS. Vitamin D metabolite-related hypercalcemia. *Endocrinol Clin North Am* 18:765, 1989.
282. Dusso AS, Kamimura S, Gallieni M, et al. Gamma-interferon-induced resistance to 1,25-(OH)₂D₃ in human monocytes and macrophages: A mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2222, 1997.
283. Portale AA, Halloran PP, Morris RC Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 83:1494, 1989.
284. Matsumoto T, Ikeda K, Morita K, et al. Blood Ca²⁺ modulates responsiveness of renal 25(OH)D₃-1 α -hydroxylase to PTH in rats. *Am J Physiol* 253:E503, 1987.
285. Tenenhouse HS, Hoag HM, Gauthier C, et al. Effect of Na⁺-phosphate cotransporter (NPT2) gene knock-out on renal 25-hydroxyvitamin D-1 α - and 24-hydroxylase gene expression (abstract). *J Am Soc Nephrol* 9:571A, 1998.
286. Gerblich AA, Genuth SM, Haddad JG. A case of idiopathic hypoparathyroidism and dietary vitamin D deficiency: The requirement for calcium and vitamin D for bone, but not renal responsiveness to PTH. *J Clin Endocrinol Metab* 44:507, 1977.
287. Bouhciauy I, Lajeunesse D, Brunnette MG. Effect of vitamin D depletion on calcium transport by the luminal and basolateral membrane of the proximal and distal nephrons. *Endocrinology* 132:115, 1993.
288. Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. Suppression by 1,25(OH)₂D₃ of transcription of preproparathyroid hormone gene. *Endocrinology* 119:2864, 1986.
289. Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez J, et al. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 38(suppl 29):S-41, 1990.
290. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74:2136, 1984.
291. Levi M, Lotscher M, Sorribas V, et al. Cellular mechanisms of acute and chronic adaptation of rat renal Pi transporter to alterations in dietary Pi. *Am J Physiol* 267:F900, 1994.
292. Hruska KA, Teitelbaum SL. Mechanisms of disease: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 333:166, 1995.
293. Malluche H, Faugere M-C. Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38:193, 1990.
294. Rose BD, Henrich WL. Pathogenesis of renal osteodystrophy. In Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
295. Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 4:141, 1973.
296. Rutherford WE, Bordier P, Marie P, et al. Phosphate control and 25-hydroxycholecalciferol administration in preventing experimental renal osteodystrophy in the dog. *J Clin Invest* 60:332, 1977.
297. Herbert LA, Lemann J Jr, Petersen JR, Lennon EJ. Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *J Clin Invest* 45:1886, 1966.
298. Adler AJ, Ferran N, Berlyne GM. Effects of inorganic phosphate on serum ionized calcium concentration in vitro: A reassessment of the trade-off hypothesis. *Kidney Int* 28:932, 1985.
299. Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan Y-L, et al. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 78:1097, 1986.
300. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, et al. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 41:161, 1992.
301. Prince RL, Hutchinson BG, Kent JC. Calcitriol deficiency with retained synthetic reserve in chronic renal failure. *Kidney Int* 33:722, 1988.

302. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61:601, 1985.
303. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. Effect of dietary phosphate on circulating concentrations on 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 73:1580, 1984.
304. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 97:2534, 1996.
305. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate levels affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol* 3:1947, 1993.
306. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 9:1845, 1998.
307. Quarles LD, Davidai GA, Schwab SJ, et al. Oral calcitriol and calcium: Efficient therapy for uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 34:840, 1988.
308. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92:1436, 1993.
309. Hsu CH, Patel SR, Vanholder R. Mechanism of decreased intestinal calcitriol receptor concentration in renal failure. *Am J Physiol* 264:F662, 1993.
310. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int* 46:605, 1994.
311. Delmez JA, Dougan S, Gearing BK, et al. The effects of intraperitoneal calcitriol on calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 31:795, 1987.
312. Andress DL, Coburn JW, et al. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 321:274, 1989.
313. Slatopolsky E, Robson AM, Elkan I, Bricker NS. Control of phosphate excretion in uremic man. *J Clin Invest* 47:1865, 1968.
314. Katz AI, Hampers CL, Merrill JP. Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure: Analysis of 195 patients with observations on the effects of chronic dialysis, kidney transplantation and subtotal parathyroidectomy. *Medicine* 48:333, 1969.
315. Llach F. Parathyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 38(suppl 29):S-50, 1990.
316. Gagne ER, Urena P, Leite-Silva S, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 3:1008, 1992.
317. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, et al. Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 33:304, 1999.
318. Fournier A, Moriniere P, Ben Hamida F, et al. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int* 42(suppl 38):S-50, 1992.
319. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 315:157, 1986.
320. Delmez JA, Tindira CA, Windus DW, et al. Calcium acetate as a phosphorus binder in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 3:96, 1992.
321. Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, et al. Calcium acetate, an effective phosphate binder in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 36:690, 1989.
322. Slatopolsky E. The interaction of parathyroid hormone and aluminum on renal osteodystrophy. *Kidney Int* 31:842, 1987.
323. Salusky TB, Foley J, Nelson P, Goodman WG. Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *N Engl J Med* 324:527, 1991.
324. Molitoris BA, Froment DH, Mackenzie TA, et al. Citrate: A major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds. *Kidney Int* 36:949, 1989.

325. Schiller LR, Santa Ana CA, Shiekh MS, et al. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med* 320:1110, 1989.
326. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA, and the RenaGel study group. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminium-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 55:299, 1999.
327. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33:694, 1999.
328. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium: Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 51:18, 1999.
329. Coburn JW. Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 38(suppl 29):S-54, 1990.
330. Slatopolsky E, Berkoben M, Kelber J, et al. Effects of calcitriol and non-calcemic vitamin D analogs on secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 42(suppl 38):S-43, 1992.
331. Finch JL, Brown AJ, Kubodera N, et al. Differential effects of 1,25-(OH)₂D₃ and 22-oxacalcitriol on phosphate and calcium metabolism. *Kidney Int* 43:561, 1993.
332. Tan AU, Levin BS, Mazess RB, et al. Effective suppression of parathyroid hormone by 1 α -hydroxy-vitamin D₂ in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 51:317, 1997.
333. Monier-Faugere M-C, Geng Z, Friedler RM, et al. 22-Oxacalcitriol suppresses secondary hyperparathyroidism without inducing low bone turnover in dogs with renal failure. *Kidney Int* 55:821, 1999.
334. Martin KJ, Gonzalez E, Gellens M, et al. 19-Nor-1 α -25-dihydroxyvitamin D₂ (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 9:1427, 1998.
335. Lefebvre A, de Vernejoul MC, Gueris J, et al. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 36:1112, 1989.
336. Moss NG. Renal function and renal afferent and efferent nerve activity. *Am J Physiol* 243:F425, 1982.
337. DiBona GF. Neural control of renal function: Cardiovascular implications. *Hypertension* 13:539, 1989.
338. Barajas L, Powers K, Wang P. Innervation of the renal cortical tubules: A quantitative study. *Am J Physiol* 247:F50, 1984.
339. Tucker BJ, Mundy CA, Blantz RC. Adrenergic and angiotensin II influences on renal vascular tone in chronic sodium depletion. *Am J Physiol* 252:F811, 1987.
340. DiBona GF, Herman PJ, Sawin LL. Neural control of renal function in edema-forming states. *Am J Physiol* 254:R1017, 1988.
341. Osborn JL, Holdaas H, Thames MD, DiBona GF. Renal adrenoceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog. *Circ Res* 53:298, 1983.
342. Bello-Reuss E. Effect of catecholamines on fluid reabsorption by the isolated proximal convoluted tubule. *Am J Physiol* 238:F347, 1980.
343. Rouse D, Williams S, Suki WN. Clonidine inhibits fluid absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *Kidney Int* 38:80, 1990.
344. Pedrosa Ribeiro C, Ribeiro-Neto F, Field JB, Suki WN. Prevention of α_2 -adrenergic inhibition of ADH action by pertussis toxin in rabbit cortical collecting tubule. *Am J Physiol* 253:C105, 1987.
345. Gellai M. Modulation of vasopressin antidiuretic action by renal α_2 -adrenoceptors. *Am J Physiol* 259:F1, 1990.
346. Ehmke, Persson PB, Seyfarth M, Kirchheim HR. Neurogenic control of pressure natriuresis in conscious dogs. *Am J Physiol* 259:F466, 1990.
347. Jose PA, Raymond JR, Bates MD, et al. The renal dopamine receptors. *J Am Soc Nephrol* 2:1265, 1992.

348. Seri I, Cone BC, Gullans SR, et al. Influence of Na⁺ intake on dopamine-induced inhibition of renal cortical Na⁺-K⁺-ATPase. *Am J Physiol* 258:F52, 1990.
349. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 49:4, 1996.
350. DiBona GF. Renal dopamine containing nerves. What is their functional significance? *Am J Hypertens* 3:64s, 1990.
351. Steinhausen M, Weis S, Fleming J, et al. Response of in vivo renal microvessels to dopamine. *Kidney Int* 30:361, 1986.
352. Edwards RM. Response of isolated renal arterioles to acetylcholine, dopamine, and bradykinin. *Am J Physiol* 248:F183, 1985.
353. Bughi S, Horton R, Antonpillai I, et al. Comparison of dopamine and fenoldopam effects on renal blood flow and prostacyclin excretion in normal and essential hypertensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 69:1116, 1989.
354. Olsen NV, Hansen JM, Ladefoged SD, et al. Renal tubular reabsorption of sodium and water during infusion of low-dose dopamine in normal man. *Clin Sci* 78:503, 1990.
355. Felder RA, Felder CC, Eisner GM, Jose PA. The dopamine receptor in adult and maturing kidney. *Am J Physiol* 257:F315, 1989.
356. Bello-Reuss E, Higashi Y, Kaneda Y. Dopamine decreases fluid reabsorption in straight portions of rabbit proximal tubule. *Am J Physiol* 242:F634, 1982.
357. Felder CC, Campbell T, Albrecht F, Jose PA. Dopamine inhibits Na⁺-H⁺ exchanger activity in renal BBMV by stimulation of adenylate cyclase. *Am J Physiol* 259:F297, 1990.
358. Aperia A, Fryckstedt J, Svensson L, et al. Phosphorylated Mr 32,000 dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein inhibits Na⁺-K⁺-ATPase activity in renal tubule cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:2798, 1991.
359. Alexander RW, Gill JR Jr, Yamabe H, et al. Effects of dietary sodium and of acute saline infusion on the interrelationship between dopamine excretion and adrenergic activity in man. *J Clin Invest* 54:194, 1974.
360. Hansell P, Fasching A. The effect of dopamine receptor blockade on natriuresis is dependent on the degree of hypervolemia. *Kidney Int* 93:253, 1991.
361. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 11:97, 2000.
362. Marik PE, Iglesias J. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study Investigators [In Process Citation]. *Am J Med* 107:387, 1999.
363. Vargo DL, Brater DC, Rudy DW, Swan SK. Dopamine does not enhance furosemide-induced natriuresis in patients with congestive heart failure. *J Am Soc Nephrol* 7:1032, 1996.
364. Scicli AG, Carretero OA. Renal kallikrein-kinin system. *Kidney Int* 29:120, 1986.
365. Fuller PJ, Funder JW. The cellular physiology of glandular kallikrein. *Kidney Int* 29:953, 1986.
366. Johnston PA, Bernard DB, Perrin NS, et al. Control of rat renal vascular resistance during alterations in sodium balance. *Circ Res* 48:728, 1981.
367. Margolius HS. Kallikreins and kinins: Some unanswered questions about system characteristics and roles in human disease. *Hypertension* 26:221, 1995.
368. Zeidel ML, Jabs K, Kikeri D, Silva P. Kinins inhibit conductive Na⁺ uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *Am J Physiol* 258:F1584, 1990.
369. el-Dahr SS, Figueroa CD, Gonzalez CB, Muller-Esterl W. Ontogeny of bradykinin B2 receptors in the rat kidney: Implications for segmental nephron maturation. *Kidney Int* 51:739, 1997.
370. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 324:1339, 1991.
371. Wu H, Liu X, Jaenisch R, et al. Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. *Cell* 83:59, 1995.
372. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, et al. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int* 44:1149, 1993.
373. Ratcliffe PJ. Molecular biology of erythropoietin. *Kidney Int* 44:887, 1993.

374. Loya F, Yang Y, Lin H, et al. Transgenic mice carrying the erythropoietin gene promoter linked to lacZ express the reporter in proximal convoluted tubule cells after hypoxia. *Blood* 84:1831, 1994.
375. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 242:1412, 1988.
376. Acker H. Mechanisms and meaning of cellular oxygen sensing in the organism. *Respir Physiol* 95:1, 1994.
377. Ebert BL, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene. *Blood* 94:1864, 1999.
378. Blanchard KT, Fandrey J, Goldberg MA, et al. Regulation of the erythropoietin gene. *Stem Cells* 11(suppl 1):1, 1993.
379. Porter DL, Goldberg MA. Regulation of erythropoietin production. *Exp Hematol* 21:399, 1993.
380. Beck I, Weinmann R, Caro J. Characterization of the hypoxia-responsive enhancer in the human erythropoietin gene shows presence of hypoxia-inducible 120 Kd nuclear DNA-binding protein in erythropoietin-producing and nonproducing cells. *Blood* 82:704, 1993.
381. Semenza GL. Regulation of erythropoietin production. New insights into molecular mechanisms of oxygen homeostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 8:863, 1994.
382. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O_2 tension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:5510, 1995.
383. Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 270:1230, 1995.
384. Yu AY, Shimoda LA, Iyer NV, et al. Impaired physiological responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-inducible factor 1 α . *J Clin Invest* 103:691, 1999.
385. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, et al. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 32:526, 1987.
386. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316:73, 1987.
387. Cronin RE, Henrich WL. Erythropoietin for the anemia of chronic renal failure. In Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
388. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 339:584, 1998.
389. Ma Jz, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10:610, 1999.
390. Hughes MR, Baylink DJ, Jones PG, Haussler MR. Radioligand receptor assay for 25-hydroxyvitamin D_2/D_3 and 1 α -25-hydroxyvitamin D_2/D_3 : Application to hypervitaminosis D. *J Clin Invest* 58:61, 1976.
391. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al. The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:2863, 1989.
392. Emoto N, Yanagisawa M. Endothelin-converting enzyme-2 is a membrane-bound phosphoramidon-sensitive metalloprotease with acidic pH optimum. *J Biol Chem* 270:15262, 1995.
393. Xu D, Emoto N, Giaid A, et al. ECE-1: A membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell* 78:473, 1994.
394. Hosoda K, Nakao K, Tamura N, et al. Organization, structure, chromosomal assignment, and expression of the gene encoding the human endothelin-A receptor. *J Biol Chem* 267:18797, 1992.
395. Sakamoto A, Yanagisawa M, Sakurai T, et al. Cloning and functional expression of human cDNA for the ETB endothelin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 178:656, 1991.
396. Yanagisawa M, Jurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332:411, 1988.
397. Madeddu P, Troffa C, Giorioso N, et al. Effect of endothelin on regional hemodynamics and renal function in awake normotensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 14:818, 1989.

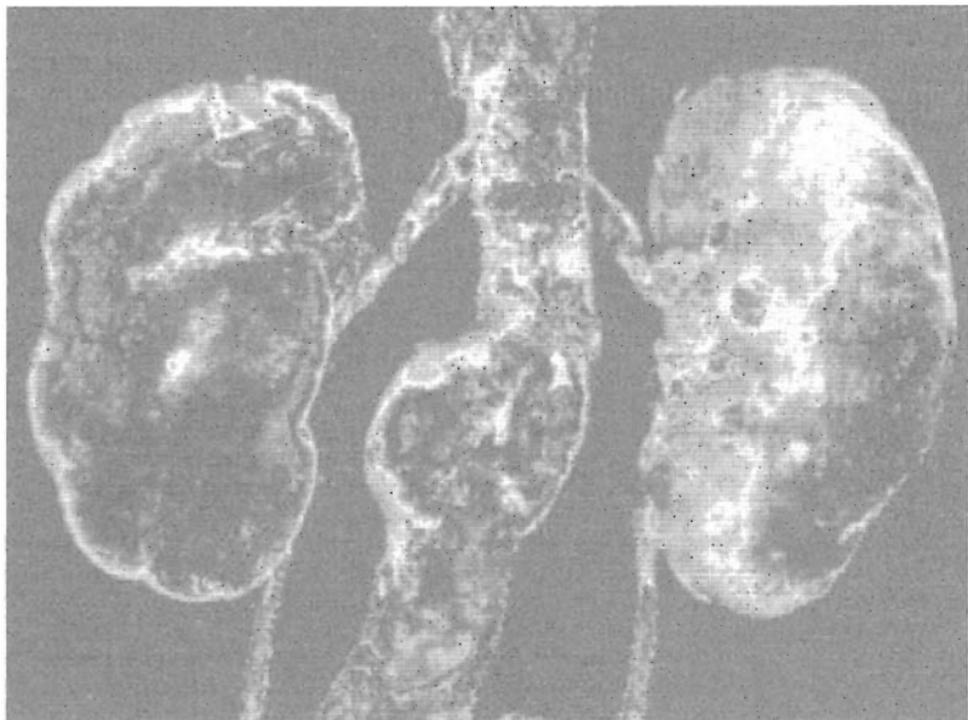
398. Herizi A, Jover B, Bouriquet N, Mimran A. Prevention of the cardiovascular and renal effects of angiotensin II by endothelin blockade. *Hypertension* 31:10, 1998.
399. Verhaar MC, Strachan FE, Newby DE, et al. Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade. *Circulation* 97:752, 1998.
400. Kohan D. Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Dis* 29:2, 1997.
401. Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest* 91:2144, 1993.
402. Garvin J, Sanders K. Endothelin inhibits fluid and bicarbonate transport in part by reducing Na^+/K^+ ATPase activity in the rat proximal straight tubule. *J Am Soc Nephrol* 2:976, 1991.
403. Ominato M, Satoh T, Katz AI. Endothelins inhibit Na-K-ATPase activity in proximal tubules: Studies of mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 5:588, 1994.
404. Kohan D. Endothelins: Renal tubule synthesis and actions. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23:337, 1996.
405. Tomita K, Nonoguchi H, Marumo F. Effects of endothelin on peptide-dependent cyclic adenosine monophosphate accumulation along the nephron segments of the rat. *J Clin Invest* 85:2014, 1990.
406. Tomita K, Nonoguchi H, Terada Y, et al. Effects of ET-1 on water and chloride transport in cortical collecting ducts of the rat. *Am J Physiol* 264:F690, 1993.
407. Ong ACM, Jowett TP, Firth JD, et al. An endothelin-1 mediated autocrine growth loop involved in human renal tubular regeneration. *Kidney Int* 48:390, 1995.
408. Ruiz-Ortega M, Gomez-Garre D, Alcazar R, et al. Involvement of angiotensin II and endothelin in matrix protein production and renal sclerosis. *J Hypertens Suppl* 12:S51, 1994.
409. Orisio S, Benigni A, Bruzzi I, et al. Renal endothelin gene expression is increased in remnant kidney and correlates with disease progression. *Kidney Int* 43:354, 1993.
410. Chatziantoniou C, Dussaule JC. Endothelial and renal vascular fibrosis: Of mice and men. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9:31, 2000.
411. Benigni A, Corna D, Maffi R, et al. Renoprotective effect of contemporary blocking of angiotensin II and endothelin-1 in rats with membranous nephropathy. *Kidney Int* 54:353, 1998.
412. Kone BC, Baylis C. Biosynthesis and homeostatic roles of nitric oxide in the normal kidney. *Am J Physiol* 272:F561, 1997.
413. Lane P, Gross SS. Cell signaling by nitric oxide. *Semin Nephrol* 19:215, 1999.
414. Bredt DS. Endogenous nitric oxide synthesis: Biological functions and pathophysiology. *Free Radic Res* 31:577, 1999.
415. Marsden PA, Brenner BM. Nitric oxide and endothelins: Novel autocrine/paracrine regulators of the circulation. *Semin Nephrol* 11:169, 1991.
416. Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature* 391:169, 1998.
417. Ronson RS, Nakamura M, Vinten-Johansen J. The cardiovascular effects and implications of peroxynitrite. *Cardiovasc Res* 44:47, 1999.
418. Bankir L, Kriz W, Goligorsky M, et al. Vascular contributions to pathogenesis of acute renal failure. *Ren Fail* 20:663, 1998.
419. Kone BC, Higham S. Nitric oxide inhibits transcription of the Na^+/K^+ -ATPase α 1-subunit gene in an MTAL cell line. *Am J Physiol* 276:F614, 1999.
420. Kone BS. Localization and regulation of nitric oxide synthase isoforms in the kidney. *Semin Nephrol* 19:230, 1999.
421. Wu F, Park F, Cowley AW Jr, Mattson DL. Quantification of nitric oxide synthase activity in microdissected segments of the rat kidney. *Am J Physiol* 276:F874, 1999.
422. Marsden PA, Brock TA, Ballerman BJ. Glomerular endothelial cells respond to calcium-mobilizing agonists with release of EDRF. *Am J Physiol* 258:F1295, 1990.
423. Baylis C, Qiu C. Importance of nitric oxide in the control of renal hemodynamics. *Kidney Int* 49:1727, 1996.
424. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 90:278, 1992.

425. Qiu C, Baylis C. Endothelin and angiotensin mediate most glomerular responses to nitric oxide inhibition. *Kidney Int* 55:2390, 1999.
426. Knowles JW, Reddick RL, Jennette JC, et al. Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS[-/-]Apoe[-/-] mice are ameliorated by enalapril treatment. *J Clin Invest* 105:451, 2000.
427. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 377:239, 1995.
428. Qiu C, Muchant D, Beierwaltes WH, et al. Evolution of chronic nitric oxide inhibition hypertension. Relationship to renal function. *Hypertension* 31:21, 1998.
429. Ohashi Y, Kawashima S, Hirata KI, et al. Hypotension and reduced nitric oxide-elicited vasorelaxation in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 102:2061, 1998.
430. Veelken R, Hilgers KF, Hartner A, et al. Nitric oxide synthase isoforms and glomerular hyperfiltration in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 11:71, 2000.
431. Bech JN, Nielsen CB, Ivarsen P, et al. Dietary sodium affects systemic and renal hemodynamic response to NO inhibition in healthy humans. *Am J Physiol* 274:F914, 1998.
432. Stoos BA, Garcia NH, Garvin JL. Nitric oxide inhibits sodium reabsorption in the isolated perfused cortical collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 6:89, 1995.
433. Kang DG, Kim JW, Lee J. Effects of nitric oxide synthesis inhibition on the Na,K-ATPase activity in the kidney. *Pharmacol Res* 41:121, 2000.
434. Garcia NH, Pomposiello SL, Garvin JL. Nitric oxide inhibits ADH-stimulated osmotic water permeability in cortical collecting ducts. *Am J Physiol* 270:F206, 1996.
435. Welch WJ, Wilcox CS, Thomson SC. Nitric oxide and tubuloglomerular feedback. *Semin Nephrol* 19:251, 1999.
436. Wilcox CS, Welch WJ. TGF and nitric oxide: Effects of salt intake and salt-sensitive hypertension. *Kidney Int* (suppl 55):S-9, 1996.
437. Heeringa P, van Goor H, Itoh-Lindstrom Y, et al. Lack of endothelial nitric oxide synthase aggravates murine accelerated anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Pathol* 156:879, 2000.
438. Goligorsky MS, Noiri E. Duality of nitric oxide in acute renal injury. *Semin Nephrol* 19:263, 1999.
439. Cattell V. Nitric oxide in glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 19:277, 1999.
440. Jansen A, Cook T, Taylor GM, et al. Induction of nitric oxide synthase in rat immune complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 45:1215, 1994.
441. Furusu A, Miyazaki M, Abe K, et al. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 53:1760, 1998.
442. Marsden PA, Ballermann BJ. Tumor necrosis factor alpha activates soluble guanylate cyclase in bovine glomerular mesangial cells via an L-arginine-dependent mechanism. *J Exp Med* 172:1843, 1990.

Sección

II

Regulación del equilibrio hídrico y electrolítico



Agua corporal total y concentración plasmática de sodio

El agua corporal se distribuye entre tres compartimientos principales: el espacio intracelular, el intersticio, que constituye el entorno extracelular de las células, y el espacio vascular. La regulación del volumen intracelular, que es esencial para una función celular normal, se consigue en parte por la regulación de la osmolalidad del plasma a través de cambios en el balance *hídrico*. Por el contrario, el mantenimiento del volumen plasmático, que es esencial para la perfusión tisular adecuada, se relaciona íntimamente con la regulación del equilibrio *sódico*. La homeostasis del sodio y del agua se revisará con detalle en los dos siguientes capítulos. Sin embargo, resulta útil comentar primero los factores involucrados en la difusión del agua a través de la membrana celular (entre los líquidos intra y extracelular) y a través de la pared capilar (entre el espacio vascular y el intersticio).

INTERCAMBIO DE AGUA ENTRE LOS ESPACIOS INTRA Y EXTRACELULAR

Las fuerzas osmóticas son los principales determinantes de la distribución del agua en el organismo. El agua puede atravesar libremente casi todas las membranas celulares; como consecuencia, los líquidos corporales se encuentran en equilibrio osmótico, pues las osmolalidades de los líquidos intra y extracelulares son las mismas¹.

El concepto de presión osmótica puede comprenderse fácilmente por el sencillo experimento de la Figura 7-1. Supongamos que el agua destilada de un recipiente de precipitación se separa en dos compartimientos por una membrana permeable al agua pero no a los solutos, y se añade glucosa al líquido de uno de los dos lados de la membrana. Las moléculas de agua muestran cierto grado de movimiento y pueden difundir a través de la membrana por un mecanismo similar a la difusión de los solutos^{2,3}. Sin embargo, cuando se añaden solutos al agua, las fuerzas intermoleculares de cohesión reducen el movimiento al azar (o actividad) de las moléculas de agua^{2,3}. Dado que el agua

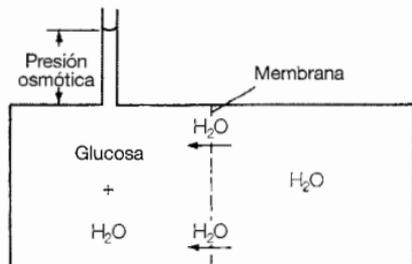


Figura 7-1. Efecto de la adición de un soluto impermeable como la glucosa al líquido de uno de los dos lados de la membrana. Como el agua se desplaza hacia el compartimiento de la glucosa, se genera una presión hidráulica (medida como la altura de la columna de agua encima del compartimiento de la glucosa), que en situación de equilibrio será equivalente a la presión osmótica de la solución.

se desplaza desde un área de alta actividad a una de baja actividad, fluirá hacia el compartimiento que contiene glucosa.

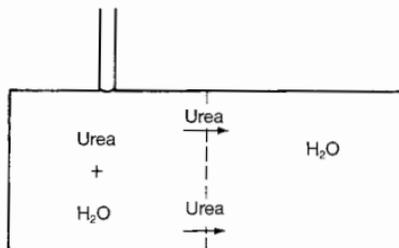
En teoría, este movimiento del agua, denominado *ósmosis*, debería continuar indefinidamente, pues la actividad del agua siempre será menor en el compartimiento de la glucosa. Sin embargo, dado que el compartimiento es rígido, el aumento de volumen producirá la elevación de la presión hidrostática, lo que causará la elevación de la columna de líquido sobre el compartimiento. Esta presión hidrostática tiende a propulsar el agua hacia el compartimiento libre de solutos. Se alcanza el equilibrio cuando la presión hidrostática (medida como la altura de la columna) sea equivalente a las fuerzas que presionan el agua a través de la membrana. La presión hidrostática que se opone al movimiento del agua se denomina *presión osmótica* de la solución.

La presión osmótica generada es proporcional al *número de partículas* por unidad de volumen de disolvente; no depende del tipo, la valencia o el peso de las partículas. Sin embargo, el soluto debe ser incapaz de atravesar la membrana celular. Consideremos ahora qué ocurriría si en un recipiente similar al de la Figura 7-1 se añadiera un soluto liposoluble y de libre circulación como la urea a uno de los dos compartimientos (Fig. 7-2). La urea añadida disminuiría el gradiente de concentración en el compartimiento libre de solutos. El nuevo estado de equilibrio se caracterizaría por concentraciones equivalentes de urea en cada compartimiento, y no por el movimiento del agua hacia el compartimiento de la urea. Como consecuencia, no se generaría una presión osmótica por la urea en el estado de equilibrio y la urea se considera como un *osmol ineficaz*.

La presión osmótica es importante *in vivo*, porque determina la distribución del agua entre los espacios extracelular e intracelular. Cada uno de estos compartimientos posee un soluto limitado principalmente a dicho compartimiento y, por lo tanto, constituye el determinante fundamental de su presión osmótica: las sales de Na⁺ son los principales osmoles del espacio extracelular y actúan reteniendo el agua en este espacio; por el contrario, las sales de K⁺ representan casi la totalidad de los osmoles intracelulares (la mayor parte del otro catión celular principal, el Mg²⁺, se encuentra ligado y es osmóticamente inactivo) y actúan reteniendo el agua dentro de las células.

Aunque la membrana celular es permeable tanto al Na⁺ como al K⁺, estos iones son capaces de actuar como osmoles eficaces, porque se encuentran restringidos a sus respectivos compartimientos por la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa en las membranas celulares. El efecto resultante consiste en que los volúmenes de los líquidos extra e intracelular se

Figura 7-2. Efecto de la adición de un soluto permeable como la urea al líquido a uno de los lados de la membrana. En este caso, se alcanza el equilibrio por el desplazamiento de la urea a través de la membrana más que por la llegada de agua al compartimiento de la urea. Como consecuencia, no se genera presión osmótica.



determinan por la cantidad presente de agua y por la relación de Na^+ *intercambiable* respecto al K^+ *intercambiable**.

En circunstancias normales, el agua y los electrólitos contenidos en el organismo se mantienen dentro de estrechos límites, pues las variaciones del aporte en la dieta se compensan por cambios adecuados en la excreción a través de la orina. No obstante, es importante comprender los efectos fisiológicos potenciales de las alteraciones del equilibrio de los solutos o del agua, pues estos desequilibrios a menudo se producen en el contexto clínico.

Si, por ejemplo, se altera la osmolalidad de un compartimento líquido, el agua se desplazará a través de la membrana celular para restablecer el equilibrio osmótico. En los siguientes ejemplos puede apreciarse cómo afecta esto a la distribución del agua y a la concentración de los solutos (Fig. 7-3). Para mayor simplicidad, aceptaremos que la osmolalidad de los fluidos orgánicos es de 280 mosmol/kg y se debe completamente a 140 mEq/L de sales de Na^+ en el espacio extracelular y a 140 mEq/L de sales de K^+ en las células; es decir, asumimos que las sales de Na^+ y K^+ se disocian completamente en cationes y aniones. Como se representa en la Figura 7-3a, un varón de 70 kg tiene un agua corporal total (TBW) de 42 litros (o 42 Kg), de los cuales 25 litros (60%) son de localización intracelular y 17 litros (40%) son extracelulares.

¿Qué ocurrirá si al líquido extracelular se añaden 420 mEq de ClNa (420 mosmol) (Fig. 7-3b)? Dado que el ClNa permanece en el espacio extracelular, habrá un aumento de la osmolalidad del líquido extracelular, que causará la salida de *agua de las células* para disminuir el gradiente osmótico. Pueden emplearse los siguientes cálculos para estimar las características del agua corporal total en el nuevo estado de equilibrio:

1. Solutos corporales totales iniciales = $280 \text{ mosmol/Kg} \times 42 \text{ Kg} = 11.760 \text{ mosmol}$.
2. Solutos extracelulares iniciales = $280 \text{ mosmol/Kg} \times 17 = 4.760 \text{ mosmol}$.
3. Nuevos solutos corporales totales = $11.760 + 420 = 12.180 \text{ mosmol}$.
4. Nueva osmolalidad corporal de agua = $12.180 \text{ mosmol} \div 42 \text{ Kg} = 290 \text{ mosmol/Kg}$.
5. Nuevos solutos extracelulares = $4760 + 420 = 5.180 \text{ mOsmol}$.
6. Nuevo volumen extracelular = $5180 \text{ mOsmol} \div 290 \text{ mOsmol/Kg} = 17,9 \text{ Kg}$.

* Se utiliza la relación intercambiable porque aproximadamente el 30% del Na^+ corporal y una pequeña fracción del K^+ se encuentran unidos a áreas como el hueso, donde resultan «no intercambiables» y por lo tanto, osmóticamente inefectivos. Estos iones también pueden estar parcialmente unidos a organelas intracelulares como los núcleos y los lisosomas*.

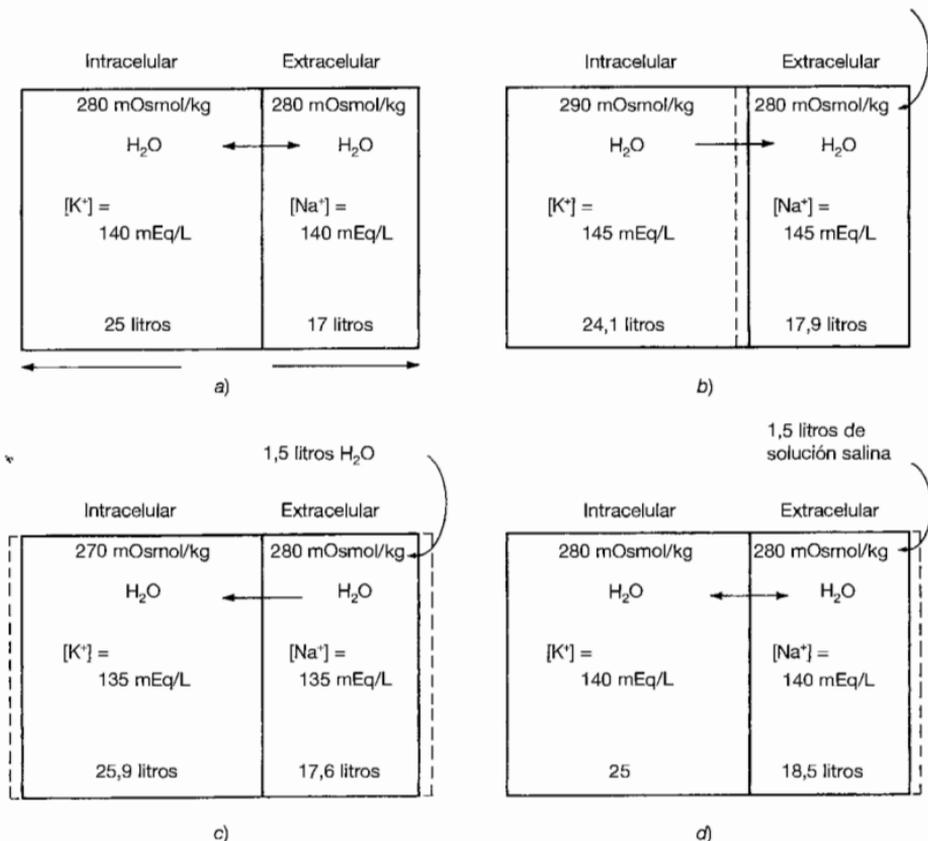


Figura 7-3. Osmolalidad de los líquidos del organismo y la distribución del agua corporal total entre los líquidos intracelular y extracelular (a) en la situación de control y tras la adición de (b) ClNa, (c) H₂O o (d) ClNa isotónico y H₂O al líquido extracelular. Para simplificar, se acepta que las sales de Na⁺ representan a todos los osmoles extracelulares y las sales de K⁺ a todos los osmoles intracelulares. Véase el texto para más detalles. (Adaptado de Early LE, en Maxwell MH, Kleeman CR (eds): Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism, 2.^a ed. New York: McGraw-Hill, 1972. Utilizado con autorización.)

7. Nuevo volumen intracelular = $42 - 17,9 = 24,1 \text{ Kg}$.
8. Nuevo $[Na^+]$ plasmático o extracelular = $\text{osmolalidad} \div 2 = 145 \text{ mEq/L}$.

Así, el aumento de la cantidad de solutos extracelulares provoca el movimiento de 900 ml de agua desde las células hacia el fluido extracelular. El efecto resultante es un *aumento de la osmolalidad de ambos compartimientos*, incluso aunque el soluto añadido quede restringido al espacio extracelular. Esto justifica por qué debe usarse el agua corporal total (del 50% al 60% del peso corporal neto) cuando se calcula el volumen de distribución de las alteraciones de la osmolalidad plasmática.

Una secuencia diferente se produce si se añaden 1,5 litros de agua libre de solutos al líquido extracelular, por ejemplo, mediante la ingesta. Esto reduce la osmolalidad del líquido extracelular, y crea un gradiente osmótico a favor de la entrada de *agua dentro de las células* (Fig. 7-3c). En el nuevo estado de equilibrio, los pasos 1 y 2 son los mismos que los anteriores:

1. Solutos corporales totales iniciales = 11.760 mOsmol.
2. Solutos extracelulares iniciales = 4.760 mOsmol.
3. Solutos intracelulares iniciales = 11.760 - 4.760 = 7.000 mOsmol.
4. Nueva agua corporal total = 42 + 1,5 = 43,5 Kg.
5. Nueva osmolalidad corporal de agua = 11.760 mOsmol ÷ 43,5 Kg = 270 mosmol/Kg.
6. Nuevo volumen extracelular = 4.760 mOsmol ÷ 270 mOsmol/Kg = 17,6 Kg.
7. Nuevo volumen intracelular = 7.000 mOsmol ÷ 270 mOsmol/Kg = 25,9 Kg.
8. Relación volumen intracelular/TBW = 25,9 ÷ 43,5 = 60%.
9. Nuevo [Na⁺] extracelular o plasmático = osmolalidad ÷ 2 = 135 mEq/L.

Puesto que en este ejemplo no existe alteración de la relación entre los solutos intracelulares respecto a los extracelulares, la composición fraccional del TBW no cambia (el agua celular corresponde aún al 60% del TBW). Sin embargo, el TBW está aumentado como consecuencia de la expansión de ambos compartimientos*.

Por último, si se administran tanto ClNa como agua en un 1,5 litros de ClNa isotónico, no se producen cambios en la osmolalidad y, como consecuencia, no se desplaza el agua a través de la membrana celular (Fig. 7-3d). Dado que el ClNa administrado permanece en el espacio extracelular, el *único efecto* consiste en un aumento de 1,5 litros del volumen del líquido extracelular.

Los resultados de estos experimentos se resumen en la Tabla 7-1 e ilustran un concepto importante y, a menudo, olvidado: que la *concentración plasmática de Na⁺ es una medida de concentración y no de volumen*. En cada caso, el volumen del líquido extracelular aumenta debido a una elevación del TBW y/o del sodio total intercambiable; sin embargo, a pesar de este cambio uniforme de volumen, la concentración plasmática de Na⁺ aumenta, disminuye y no se altera, respectivamente. Esto ocurre porque la concentración plasmática de Na⁺ refleja la relación entre las cantidades de soluto y el agua presente, no de la cantidad absoluta de solutos o de agua. Así, *no existe necesariamente una correlación entre la concentración plasmática de Na⁺ y el volumen del líquido extracelular*. Estos *parámetros* se modifican de forma paralela cuando se administra Na⁺ (Fig. 7-3b), pero en sentido opuesto (baja concentración plasmática de Na⁺, elevado volumen de líquido extracelular) cuando se produce la retención de agua (Fig. 7-3c). Además, dado que el volumen extracelular es el principal determinante de la excreción urinaria de

* En este ejemplo, se acepta que el agua administrada se retiene. Sin embargo, en los sujetos normales, el exceso de agua se excreta tan rápidamente que no existe apenas alteración en el volumen o en la excreción de sodio (véase Cap. 9). Los aumentos del volumen extracelular y de la excreción de sodio después de una sobrecarga de agua sólo se producen si existe algún defecto en la excreción de agua, como una secreción persistente de la hormona antidiurética (véase Cap. 23.).

Tabla 7-1. Efectos sobre la presión osmótica y el volumen por la adición de ClNa, agua y salino isotónico

| Sustancia añadida | Osmolalidad plasmática | Sodio plasmático | Volumen extracelular | Volumen intracelular | Sodio orina |
|-------------------|------------------------|------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| ClNa | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ |
| Agua | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ |
| ClNa isotónico | 0 | 0 | ↑ | 0 | ↑ |

sodio (véase Cap. 8), tampoco existe *relación* entre la concentración plasmática de Na^+ y la tasa de excreción de sodio (Tabla 7-1). Cuando se retiene agua, por ejemplo, la concentración plasmática de Na^+ disminuye por dilución, pero la excreción urinaria de sodio aumenta debido al incremento del volumen extracelular.

Finalmente, merece la pena hacer énfasis en estos experimentos. El volumen intracelular varía de forma inversa a la concentración plasmática de Na^+ , disminuye con la hipernatremia y aumenta con la hiponatremia. Estas alteraciones son importantes clínicamente, porque los síntomas neurológicos asociados a los cambios agudos de la concentración plasmática de Na^+ se relacionan principalmente con las alteraciones del volumen celular en el cerebro (véase Caps. 23 y 24).

Relación entre la concentración plasmática de sodio y la osmolalidad

La osmolalidad del plasma (P_{osm}) equivale a la suma de las osmolalidades de los solutos individuales del plasma*. La mayoría de los osmoles de plasma son sales de Na^+ , con menor contribución de otros iones, de la glucosa y de la urea. El efecto osmótico de los iones plasmáticos puede calcularse habitualmente multiplicando por dos la *concentración plasmática de Na^+* . La validez de esta aproximación procede de la interacción de varios factores:

- Las interacciones iónicas del plasma *reducen el movimiento al azar* de ClNa, de forma que éste actúa osmóticamente como si estuviera disociado sólo en el 75%, no en el 100%. Como consecuencia, 1 mmol de ClNa se comporta como si se disociara en 1,75 partículas (0,75 Na^+ , 0,75 Cl^- y 0,25 ClNa)⁵; así, la concentración plasmática de Na^+ debe multiplicarse por 1,75 para calcular el efecto osmótico de las sales de sodio.
- Normalmente sólo el 93% del plasma se compone de agua, y el 7% restante corresponde a grasa y proteínas. En la mayoría de los laboratorios, la concentración plasmática de Na^+ se mide por litro de plasma. Este valor se divide por 0,93 para calcular la concentración fisiológicamente importante de Na^+ en el agua plasmática (Na^+ está presente sólo en la fase acuosa del plasma.) Así:

* Las unidades y los métodos empleados para medir la osmolalidad del plasma se revisan en el Capítulo 1.

osmolalidad de sales de $\text{Na}^+ = (1,75 \div 0,93) \times [\text{Na}^+]_{\text{plasmático}}$

$$= 1,88 \times [\text{Na}^+]_{\text{plasmático}}$$

- El restante $0,12 \times$ concentración plasmática Na^+ equivale a 17 mOsmol/Kg ($0,12 \times 140$), que es aproximadamente la presión osmótica generada por las sales de K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} .

Las contribuciones osmóticas de la glucosa y la urea, medidas ambas en miligramos por decilitro, pueden calcularse mediante la fórmula (7-1):

$$\text{mOsmol/Kg} = (\text{mg/dl} \times 10) \div \text{peso en mol} \quad (7-1)$$

El peso molecular de la glucosa es de 180, y el de los dos átomos de nitrógeno de la urea (la urea se mide como nitrógeno ureico sanguíneo o BUN) es de 28. Por lo tanto, puede estimarse la P_{osm} a partir de

$$P_{\text{osm}} \cong 2 \times [\text{Na}^+]_{\text{plasmático}} + \frac{[\text{glucosa}]}{18} + \frac{\text{BUN}}{2,8} \quad (7-2)$$

La osmolalidad *eficaz* del plasma (y del líquido extracelular) se determina por los osmoles que actúan reteniendo el agua dentro del espacio extracelular. Puesto que la urea es un osmol ineficaz,

$$P_{\text{osm}} \text{ eficaz} \cong 2 \times [\text{Na}^+]_{\text{plasmático}} + \frac{[\text{glucosa}]}{18} \quad (7-3)$$

Los valores normales de estos parámetros son

$$[\text{Na}^+]_{\text{plasmático}} = 137 - 145 \text{ mEq/l}$$

$$[\text{Glucosa}] = 60 - 100 \text{ mg/dl, en ayunas}$$

$$\text{BUN} = 10 - 20 \text{ mg/dl}$$

$$P_{\text{osm}} = 275 - 290 \text{ mOsmol/Kg}$$

$$P_{\text{osm}} \text{ eficaz} = 270 - 285 \text{ mOsmol/Kg}$$

En estas circunstancias, la glucosa representa sólo 5 mOsmol /Kg, y la fórmula (7-3) puede simplificarse como

$$P_{\text{osm}} = 2 \times [\text{Na}^+]_{\text{plasmático}} \quad (7-4)$$

Así, en la mayoría de las situaciones, la concentración plasmática de Na^+ es un reflejo de la P_{osm} , un hallazgo consistente por el hecho de que las sales de Na^+ son los principales osmoles extracelulares.

Determinantes de la concentración plasmática de sodio

Puesto que los líquidos corporales se encuentran en equilibrio osmótico,

$$P_{\text{osm}} \text{ eficaz} = \text{osmolalidad efectiva del agua corporal total}$$

$$= \frac{\text{solutos extracelulares} + \text{solutos intracelulares}}{\text{agua corporal total}}$$

Como se ha descrito anteriormente, las sales de Na^+ intercambiable (Na_e^+) son los principales solutos extracelulares eficaces, y las sales de K^+ intercambiables (K_e^+) son los principales solutos intracelulares eficaces. Así:

$$P_{\text{osm}} \text{ eficaz} \cong \frac{2 \times \text{Na}_e^+ + 2 \times \text{K}_e^+}{\text{TBW}} \quad (7-5)$$

(Los múltiplos de 2 se emplean por la contribución osmótica de los aniones que acompañan a Na^+ y K^+). Si ahora se combinan las fórmulas (7-4) y (7-5), las cuales corresponden a $P_{\text{osm}} \text{ efectivo}$, se obtiene⁵

$$[\text{Na}^+]_{\text{plasmático}} \cong \frac{\text{Na}_e^+ + \text{K}_e^+}{\text{TBW}} \quad (7-6)$$

Como se ilustra en la Figura 7-4, esta relación permite una amplia variedad de concentraciones plasmáticas de Na^+ en los humanos.

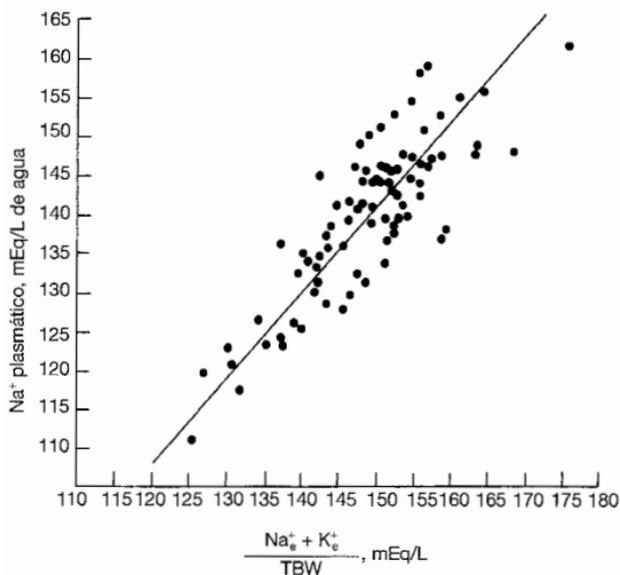


Figura 7-4. Relación entre la concentración plasmática de Na^+ y la tasa de $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)/\text{TBW}$. (Adaptado de Edelman I, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld L, J Clin Invest 37: 1236, 1958, utilizado con autorización y copyright de The American Society for Clinical Investigation.)

La importancia de estas variables para la concentración plasmática del Na^+ puede apreciarse en los ejemplos de la Figura 7-3. Si se eleva la Na_e^+ se incrementa la concentración plasmática de Na^+ (Fig. 7-3b); elevando la TBW desciende la concentración plasmática de Na^+ (Fig. 7-3c); y aumentando la Na_e^+ y la TBW proporcionalmente no se produce ningún efecto sobre la concentración plasmática de Na^+ (Fig. 7-3d).

El efecto de las alteraciones en el equilibrio del potasio es menos evidente, pero puede ser clínicamente importante^{6,7}. Supongamos, por ejemplo, que se pierde K^+ del líquido extracelular por diarrea, causando una disminución de la concentración plasmática de K^+ . Esto creará un gradiente de concentración a favor del movimiento de K^+ desde las células hacia el líquido extracelular. Puesto que los principales aniones intracelulares son las proteínas grandes y los fosfatos orgánicos y no pueden abandonar las células con facilidad, la electroneutralidad queda preservada por el Na^+ (y H^+) que entran en las células, y disminuyen la concentración plasmática de Na^+ .

La principal aplicación clínica de estos conceptos se encuentra en los pacientes con hiponatremia (baja concentración plasmática de Na^+) o hipernatremia (alta concentración plasmática de Na^+) (véanse Caps. 22 a 24). A partir de la relación en las fórmulas (7-4) y (7-6) se puede observar que la hiponatremia generalmente se corresponde con hipoosmolalidad y puede producirse por pérdidas de Na^+ y K^+ o, más frecuentemente, por retención de agua. La excreción del exceso de agua a través de la orina normalmente es una defensa muy eficaz contra el desarrollo de hiponatremia. Así, una caída de la concentración plasmática de Na^+ casi siempre se asocia con un defecto en la excreción urinaria de agua, debida en la mayoría de los casos a la presencia de la hormona antidiurética.

Por otro lado, la hipernatremia se corresponde con hiperosmolalidad y puede producirse por ganancia de Na^+ o por pérdidas de agua. La toxicidad de la hipercalcemia (alta concentración plasmática de K^+) evita la retención de suficiente K^+ para causar una importante elevación de la concentración plasmática de Na^+ . El principal mecanismo protector contra la hipernatremia es la estimulación de la sed, aumentando así la ingesta de agua y disminuyendo la concentración plasmática de Na^+ hasta niveles normales. De este modo, la hipernatremia generalmente se produce en niños o en adultos que no pueden expresar la respuesta normal de la sed.

Adviértase que la regulación de la concentración plasmática de Na^+ y por lo tanto la osmolalidad plasmática, se producen por las alteraciones del *equilibrio hídrico* (véase Cap. 9). Aunque existe la tentación de aceptar que el mantenimiento de la concentración plasmática de Na^+ debe relacionarse con el equilibrio del Na^+ , este no es el caso. Los cambios en el balance del sodio se emplean para mantener el volumen del plasma y la perfusión tisular, no la concentración plasmática de Na^+ (véase Cap. 8). Un exceso de sodio se manifiesta en forma de edemas, y un defecto del mismo causa hipovolemia.

INTERCAMBIO HÍDRICO ENTRE EL PLASMA Y EL LÍQUIDO INTERSTICIAL

El aporte de nutrientes a las células y la retirada de los productos de desecho desde las células se produce en los capilares y las vénulas poscapilares, a través de la difusión de

solutos y gases (O_2 y CO_2) entre el plasma y el líquido intersticial. Igualmente importante es el mantenimiento de una adecuada distribución del agua entre dichos compartimientos.

Aunque las fuerzas osmóticas contribuyen a la distribución del agua a través de la pared capilar, la situación es diferente a la que se produce a través de la membrana celular. Dado que los capilares son permeables a las sales de Na^+ y la glucosa, dichas sustancias no se comportan como osmoles eficaces. Sólo las *proteínas plasmáticas*, que atraviesan en un grado limitado la pared capilar, actúan como osmoles eficaces y, por lo tanto, retienen el agua en el espacio vascular. La presión osmótica generada por las proteínas plasmáticas se denomina presión osmótica coloide o *presión oncótica del plasma*.

Los líquidos no se desplazan continuamente hacia los capilares, porque la presión oncótica se equilibra por la presión hidráulica (o hidrostática). Esta presión se genera por la propulsión de sangre desde el corazón y desplaza el agua desde los vasos hacia el intersticio. Aunque de forma menos importante, las presiones oncóticas e hidráulicas presentes en el intersticio también contribuyen a la regulación del intercambio entre el plasma y el líquido intersticial (Fig. 7-5).

La relación entre la filtración neta desde el espacio vascular hacia el intersticio y los gradientes de presiones hidráulica y oncótica a través de la pared capilar puede expresarse por la Ley de Starling⁸⁻¹¹:

$$\begin{aligned} \text{Filtración neta} &= LpS (\Delta \text{ presión hidráulica} - \Delta \text{ presión oncótica}) \\ &= LpS [(P_{\text{cap}} - P_{\text{if}}) - s (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{if}})] \end{aligned} \quad (7-7)$$

Lp es la unidad de permeabilidad (o porosidad) de la pared capilar, S es la superficie disponible para el movimiento de los líquidos, P_{cap} y P_{if} son las presiones hidráulicas capilar e intersticial, π_{cap} y π_{if} son las presiones oncóticas capilar e intersticial y s representa el coeficiente de reflexión de las proteínas a través de la pared capilar (con valores que oscilan entre 0 si es completamente permeable, y 1 si es completamente impermeable). La presión oncótica intersticial deriva principalmente de las proteínas filtradas del plasma y, en menor grado, de los proteoglicanos del intersticio.

Los valores normales de estos parámetros en animales de experimentación y en humanos en estado de reposo son inciertos, debido fundamentalmente a las dificultades para medir cada uno de los parámetros, a excepción de la presión oncótica capilar. Así, la hemodinámica capilar no es necesariamente uniforme dentro de un órgano, y pueden coexistir capilares abiertos y cerrados simultáneamente.

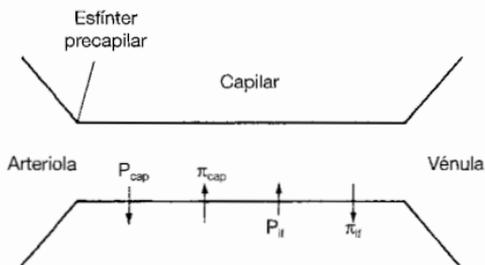


Figura 7-5. Representación esquemática de los factores que controlan el desplazamiento del líquido a través de la pared capilar entre el plasma y el líquido intersticial.

Tabla 7-2. Valores aproximativos de las fuerzas de Starling en músculo, pulmón y riñón^a

| | Músculo esquelético | Alvéolos | Glomérulos |
|---|---------------------|----------|-----------------|
| Presión hidráulica | | | |
| Capilar (media) | 17,3 | 8 | 45 |
| Intersticio | -3,0 | -2 | 10 |
| Gradiente medio | 20,3 | 10 | 35 |
| Presión oncótica | | | |
| Capilar (media) | 28 | 26 | 29 ^b |
| Intersticio | 8 | 18 | 0 |
| Gradiente medio | 20 | 8 | 29 |
| Gradiente neto a favor de la filtración ($\Delta P - \Delta \pi$) | 0,3 | 2 | 6 |

^a Las unidades son mmHg. Los valores proceden de Rfs. 9, 10, 11, 12 y 13.

^b La presión oncótica capilar media aumenta en el glomérulo debido a la filtración de líquido relativamente libre de proteínas.

Sin embargo, lo que está claro es que los capilares de los diferentes órganos tienen distintas características hemodinámicas y de permeabilidad (Tabla 7-2). Por ejemplo, en el músculo esquelético, la presión capilar es mucho menor que la presión sistémica (debido a la alta resistencia capilar) y la pared capilar es relativamente impermeable a las proteínas^{9,10}; la presión hidráulica intersticial, en comparación, tiene valores negativos que parecen generarse por el drenaje linfático del líquido intersticial.

El efecto resultante es un gradiente de 0,3 – 0,5 mm Hg a favor de la filtración, con el retorno de lo filtrado a la circulación sistémica a través de los vasos linfáticos. Este gradiente no es uniforme dentro de la circulación capilar. Aunque la presión hidráulica *media* es de aproximadamente 17 mm Hg, la presión dentro de la mayoría de los capilares es superior a 25-30 mm Hg^{9,11,12}; de este modo, la filtración se produce a lo largo del capilar¹¹. La mayor parte de este filtrado penetra de nuevo en el espacio vascular en las *vénulas poscapilares*, de alta permeabilidad, donde la presión hidráulica disminuye hasta 10 mm Hg, un nivel inferior al gradiente oncótico de presión¹¹.

A diferencia del músculo esquelético, los capilares alveolares tienen disminuida tanto la presión hidráulica capilar (debido a la perfusión desde el ventrículo derecho, de baja presión) como un menor gradiente de presión oncótica transcápilar (debido a una mayor permeabilidad para las proteínas)^{10,13}. El resultado es un pequeño gradiente a favor de la filtración, que es ligeramente superior al del músculo esquelético. De nuevo, el líquido filtrado se extrae normalmente a través de los vasos linfáticos¹⁰.

El nuevo gradiente de presión oncótica transcápilar a través de la pared capilar alveolar tiene importantes implicaciones clínicas, pues significa que la tasa de filtración es relativamente insensible a las alteraciones oncóticas del plasma. Por ejemplo, ante la disminución de la concentración plasmática de albúmina (denominada hipoalbuminemia) es esperable que se promueva el desplazamiento de líquido hacia el intersticio, como consecuencia de la reducción asociada de la presión oncótica del plasma. Sin embargo, la presión oncótica intersticial causará una *disminución paralela*, debido en parte al menor movimiento de albúmina desde el espacio vascular al intersticio. El efecto resultante de la hipoalbuminemia leve o moderada es *la ausencia de cambios en el gradiente oncótico transcápilar*; como consecuencia, no es probable que la mera disminución

de la concentración plasmática de albúmina produzca un edema pulmonar, que es una situación potencialmente letal (véase «Factores de seguridad», más adelante)¹⁴.

Por último, los capilares glomerulares soportan una presión hidráulica mucho mayor, debido en parte a una menor resistencia precapilar¹⁵. Esto resulta fisiológicamente importante pues un aumento del gradiente de presión y un aumento de 50-100 veces la permeabilidad neta permite que los glomérulos mantengan una tasa muy alta de filtración (véase Cap. 2).

Presión hidráulica capilar y autorregulación

La presión hidráulica capilar media viene determinada por la confluencia de tres factores: la presión arterial, que tiene un valor medio de 85-95 mm Hg en los humanos; la resistencia del esfínter precapilar (Fig. 7-5); y la resistencia poscapilar en las vénulas y las venas. La resistencia del esfínter precapilar determina el grado en que la presión arterial se transmite al capilar. Esto posee importancia fisiológica, pues la capacidad para variar el tono del esfínter permite que la presión hidráulica capilar y por lo tanto la tasa de filtración capilar, se mantengan *relativamente constantes a pesar de los cambios de la presión arterial*¹⁶. El modo en que esto se produce puede apreciarse en la relación entre la resistencia (R), la disminución de la presión a través de la resistencia (ΔP) y el flujo sanguíneo (Q):

$$\Delta P = Q \times R \quad (7-8)$$

Así, el aumento de la resistencia eleva el ΔP y la disminución de la resistencia reduce el ΔP . Si, por ejemplo, la presión arterial aumenta, el incremento de la resistencia precapilar por contracción del esfínter elevará el ΔP , previniendo así el incremento de la presión precapilar (y el flujo sanguíneo capilar, pues las elevaciones de la presión y la resistencia se compensan). Si esto no ocurriera, los pacientes con hipertensión arterial desarrollarían edemas (definidos como sobreelevaciones palpables debidos a la expansión del volumen intersticial), pues el aumento de la presión hidráulica capilar impulsaría el agua fuera del espacio vascular hacia el intersticio. Aunque los factores neurales y humorales pueden contribuir, la resistencia capilar se encuentra fundamentalmente bajo control local, es decir, por los receptores de estiramiento de la pared del esfínter y factores metabólicos locales, un proceso denominado *autorregulación*¹⁶. (La autorregulación de la tasa de filtración glomerular es un proceso más complejo, que también afecta las arteriolas glomerulares eferentes.)

A diferencia de estos hechos producidos en el extremo arterial de los capilares, la resistencia en el extremo venoso resulta menos afectada por los factores locales. Como consecuencia, las alteraciones de la presión venosa producen cambios paralelos en la presión hidráulica capilar (véase más adelante).

Presión oncótica plasmática

La relación entre la concentración de proteínas y la presión oncótica que genera puede calcularse mediante la Ley de Van't Hooff:

$$\text{Presión oncótica} = cRT \quad (7-9)$$

en la que c es la concentración de solutos en moles por unidad de volumen de agua, R es una constante con el mismo valor que la constante de gas por mol, y T es la temperatura absoluta en grados Kelvin. Puesto que R y T son constantes, la presión oncótica correspondería a una función lineal de la concentración de proteínas. Sin embargo, estas expectativas no se cumplen.

Como se detalla en Figura 7-6, la presión oncótica generada por las proteínas plasmáticas es superior a la esperable según la concentración de las proteínas por la Ley de Van't Hooff. Esta diferencia se debe en parte al equilibrio del Gibbs-Donnan, puesto que la mayoría de las partículas se encuentran en el compartimiento que contiene proteínas. De acuerdo con el equilibrio de Gibbs-Donnan, el producto de la concentración de los principales cationes y aniones de un compartimiento es equivalente al producto del otro compartimiento, aceptando la libre difusión a través de la membrana. Si, por ejemplo, Na^+ y Cl^- son los únicos iones que pueden difundir del plasma y el líquido intersticial, entonces:

$$[\text{Na}^+]_p \times [\text{Cl}^-]_p = [\text{Na}^+]_{if} \times [\text{Cl}^-]_{if}$$

Las concentraciones de Na^+ y Cl^- en el intersticio son equivalentes aproximadamente a 145 mEq/L. Por el contrario, la concentración de Na^+ en el agua plasmática supera a la de Cl^- aproximadamente 15 mEq/l ($[\text{Na}^+] = [\text{Cl}^-] + 15$), que corresponde a la carga negativa aproximada de las proteínas plasmáticas. Así:

$$([\text{Cl}^-]_p + 15) \times [\text{Cl}^-]_p = 145 \times 145$$

$$[\text{Cl}^-]_p = 137,7 \text{ mEq/L}$$

$$[\text{Na}^+]_p = 152,7 \text{ mEq/L}$$

El efecto resultante consiste en que el número total de miliequivalentes de Na^+ y Cl^- por litro de agua plasmática ($137,7 + 152,7 = 290,4$) supera al del líquido intersticial ($145 +$

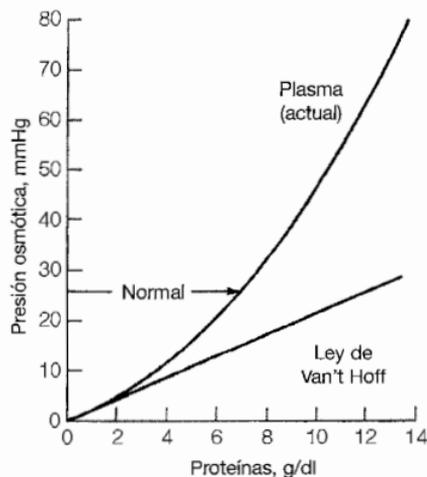


Figura 7-6. Relación entre la concentración de proteínas y la presión osmótica según la Ley de Van't Hooff y cómo ocurre realmente en el plasma. (Adaptado de Landis E, Pappenheimer JR, en Hamilton WF, Dow P (eds): Handbook of Physiology, sec 2, Circulation, vol II. American Physiological Society, Washington, D.C., 1963. Utilizado con autorización.)

145 = 290) por 0,4 mEq/L o 0,4 mmol/l. Aunque la diferencia parece pequeña, la concentración normal de proteínas plasmáticas es sólo de 0,9 mmol/L– 1 mmol/L. Como consecuencia, el efecto osmótico total de las proteínas plasmáticas aumenta desde 0,9 mosmol/kg (0,9 mmol/l equivalen a 0,9 mosmol/kg) a 1,3 mosmol/kg por el efecto Gibbs-Donnan. Puesto que 1 mosmol/kg genera una presión osmótica de 19,3 mm Hg, este efecto aumenta la presión oncótica capilar de 17,4 mm Hg ($0,9 \times 19,3$) hasta 25 mm Hg–26 mm Hg ($1,3 \times 19,3$). (Otros factores, no supuestamente conocidos, también contribuyen a esta diferencia entre los valores esperables y los reales para la presión oncótica debida a las proteínas plasmáticas)¹⁷.

Factores de seguridad

Puesto que el gradiente medio sólo favorece ligeramente la filtración, debe aceptarse que un pequeño aumento de la presión hidráulica capilar (debido a una elevada presión venosa) o un pequeño descenso de la presión oncótica del plasma (debido a hipoproteinemía) provocaría el desplazamiento del líquido hacia el intersticio y, en última instancia, la aparición clínica de edemas. Sin embargo, las observaciones experimentales y clínicas indican que el edema no se produce hasta que exista una alteración relativamente importante en alguno o en ambos parámetros.

Tres factores contribuyen a esta respuesta protectora^{9,10}:

- El flujo linfático es capaz de aumentar, de forma que el exceso de líquido filtrado inicialmente puede ser eliminado.
- Como el líquido se desplaza inicialmente hacia el intersticio, la presión oncótica disminuirá (tanto por dilución como por el drenaje linfático de las proteínas intersticiales), y disminuirá así también el gradiente para la entrada en el intersticio.
- El incremento del volumen líquido intersticial causará el ascenso de la presión hidráulica intersticial; el edema no se producirá hasta que los valores normalmente negativos se transformen en positivos⁹.

La importancia de estos factores de seguridad varía según los diversos órganos. Por ejemplo, en el músculo esquelético intervienen los tres. Por el contrario, los sinusoides hepáticos se encuentran relativamente abiertos y permeables para la libre circulación de las proteínas¹⁰. Como consecuencia, normalmente no existe gradiente de presión osmótica a través de los sinusoides, puesto que las presiones oncóticas del plasma y del intersticio son básicamente equivalentes. Así, el gradiente de presión hidráulica no tiene oposición, aunque la presión intrasinusoidal es relativamente baja porque la mayor parte de la perfusión hepática deriva del sistema venoso portal de baja presión. En este caso, el flujo linfático hepático es el principal responsable de evitar la acumulación de un exceso de líquido intersticial.

Aunque los valores estimados para las fuerzas de Starling en los diferentes órganos se reflejan en Tabla 7-2, existen dificultades metodológicas que hacen dudar de la precisión de dichas medidas. En el tejido subcutáneo, por ejemplo, donde generalmente se detecta el edema periférico clínicamente evidente, los estudios en humanos sugieren que la presión oncótica intersticial pueden alcanzar los 12 mm Hg–15 mm Hg, en lugar de 8 mm Hg^{18,19}.

La relevancia clínica potencial de este tejido se puede apreciar gracias al mecanismo de la formación de edemas en pacientes con hipoalbuminemia debido a las pérdidas proteicas por orina en el síndrome nefrótico^{20,21}. En este caso, el descenso de la concentración plasmática de albúmina provoca la menor entrada de esta sustancia en el intersticio y una disminución paralela de la concentración proteica intersticial. Esta alteración mantiene el gradiente de presión oncótica transcápilar cerca de los valores normales y, por lo tanto, minimiza el grado de pérdidas de líquido hacia el intersticio* (Fig. 7-7). Si, por ejemplo, las respectivas presiones oncóticas, plasmática e intersticial, fueran de 28 y 8 mm Hg (como en Tabla 7-2), las pérdidas de proteínas intersticiales para compensar el descenso de la presión oncótica del plasma constituirían un factor máximo de seguridad de sólo 8 mm Hg. Por el contrario, la protección frente al desplazamiento de líquido hacia el intersticio aumentaría dos veces si el verdadero valor intersticial fuera de 12-15 mm Hg; como consecuencia, la hipoalbuminemia produciría edemas con escasa probabilidad.

Los estudios tanto en humanos como en animales de experimentación con síndrome nefrótico confirman la última hipótesis, pues la retención primaria de sodio (inducida por la enfermedad renal subyacente) a menudo desempeña un papel importante en la formación de edemas^{20,22}. En animales con síndrome nefrótico unilateral, por ejemplo, existe retención unilateral de Na⁺, lo que indica que probablemente los factores intrarrenales en lugar de los sistémicos son de mayor importancia (véase pág. 484)²². El aumento de

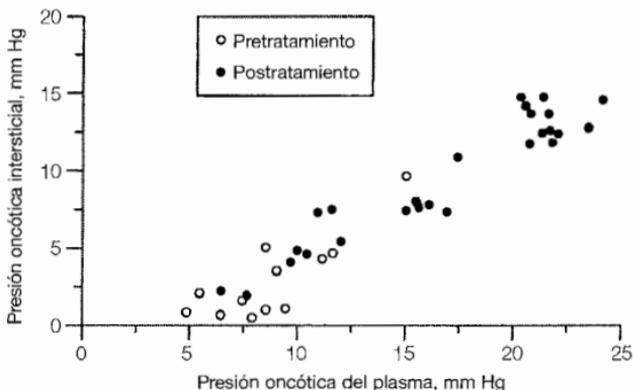


Figura 7-7. Relación entre las presiones oncóticas del plasma y del intersticio en pacientes nefróticos con enfermedad con cambios mínimos antes (círculos abiertos) y después (círculos sombreados) de la remisión de la proteinuria inducida por los corticoesteroides. Los valores disminuyen paralelamente durante la enfermedad activa con ligera alteración del gradiente de presión oncótica transcápilar y, por lo tanto, con escasa tendencia a la formación de edemas. (Adaptado de Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB, Dorhout Mess EJ, Nephron 40:391, 1985. Utilizado con autorización.)

* Esta respuesta es similar a la descrita previamente para los capilares alveolares, donde la protección es más evidente pues la presión oncótica intersticial es superior, 18 mm Hg (Tabla 7-2).

la reabsorción en los túbulos colectores parece ser responsable de la retención de Na^+ en este caso, aunque no se comprende bien la forma en que esto se produce^{21,23,24}.

La importancia relativa del bajo llenado vascular (debido a la depleción de volumen plasmático inducido por la hipoalbuminemia) y el escape continuo de fluido (debido a retención renal primaria de sodio) en la generación de edema asociado a la hipoalbuminemia parece ser variable según los diferentes pacientes^{20,25,26}. Se han identificado dos situaciones en las que se produce claramente el bajo llenado: la hipoalbuminemia aguda, en la que no da tiempo a que se produzca la caída de la presión oncótica intersticial; y la hipoalbuminemia grave (la concentración plasmática de albúmina es inferior a 1 g/dl), en la que el gradiente oncótico transcápilar no puede mantenerse porque no se puede reducir el valor intersticial²⁷. Un ejemplo de edema con bajo llenado debido a hipoalbuminemia se produce en el caso de la hemorragia masiva con reposición con salino, con disminución de la concentración plasmática de albúmina por dilución. Puede ocurrir en el desarrollo agudo del síndrome nefrótico²⁶, pero es menos frecuente en la enfermedad estable²⁷.

PROBLEMAS

7-1. ¿Qué relación existe entre la concentración plasmática de Na^+ y la osmolalidad plasmática? ¿Y entre la concentración plasmática de Na^+ y el volumen extracelular?

7-2. Si se añade glucosa al líquido extracelular, ¿qué ocurrirá con los siguientes valores?:

- Osmolalidad del plasma.
- Volumen extracelular.
- Volumen intracelular.
- Concentración plasmática de Na^+ .

7-3. Las pruebas de laboratorio de un paciente proporcionan los siguientes valores plasmáticos:

Osmolalidad = 290 mOsmol/kg

Sodio = 125 mEq/L

Nitrógeno ureico = 28 mg/dl

Si la glucosa es el único osmol restante en el líquido extracelular, calcular la concentración plasmática de glucosa en mg/dl.

7-4. ¿Qué efecto tendrán los siguientes hechos sobre el volumen plasmático?

- Elevación de la presión arterial sanguínea.
- Descenso de la presión venosa.
- Reducción de la concentración plasmática de albúmina a 3 g/dl (la normal es de 4-5 g/dl).

BIBLIOGRAFÍA

- Maffly RH, Leaf A. The potential of water in mammalian tissues. *J Gen Physiol* 42:1257, 1959.
- Kiil F. Molecular mechanisms of osmosis. *Am J Physiol* 256:R801, 1989.
- Wright E, Schulman G. Principles of epithelial transport. In Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG (eds): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1987.

4. LeFurgey A, Spencer AJ, Jacobs W, et al. Elemental microanalysis of organelles in proximal tubules. I. Alterations in transport and metabolism. *J Am Soc Nephrol* 1:1305, 1991.
5. Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfield L. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 37:1236, 1958.
6. Laragh JH. The effect of potassium chloride on hyponatremia. *J Clin Invest* 33:807, 1954.
7. Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, Telfer N. Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 75:853, 1971.
8. Starling E. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol (Lond)* 19:312, 1896.
9. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 1991, chap. 16.
10. Taylor AE. Capillary fluid filtration: Starling forces and lymph flow. *Circ Res* 49:557, 1981.
11. Renkin EM. Regulation of the microcirculation. *Microvasc Res* 30:251, 1985.
12. Davis MJ. Control of bat wing capillary pressure and blood flow during reduced renal perfusion pressure. *Am J Physiol* 255:H1114, 1988.
13. Murray JF. The lung and heart failure. *Hosp Prac* 20(4):55, 1985.
14. Zarins CK, Rice CL, Peters RM, Virgilio RW. Lymph and pulmonary response to isobaric reduction in plasma oncotic pressure in baboons. *Circ Res* 43:925, 1978.
15. Maddox DA, Deen WM, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration. VI. Studies in the primate. *Kidney Int* 5:271, 1974.
16. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circ Res* 59:483, 1986.
17. Curry F-R. Mechanics and thermodynamics of transcapillary exchange. In Renkin EM, Michel CC (eds): *Handbook of Physiology*, sec. 2, The cardiovascular system, vol. IV, microcirculation, Part 1. American Physiological Society, Washington, DC, 1984.
18. Fauchald PF. Transcapillary colloid osmotic pressure gradient and body fluid volumes in renal failure. *Kidney Int* 29:895, 1986.
19. Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 33:1184, 1988.
20. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 45:266, 1994.
21. Perico N, Remuzzi G. Edema of the nephrotic syndrome: The role of the atrial peptide system. *Am J Kidney Dis* 22:355, 1993.
22. Ichikawa I, Rennie HG, Hoyer JR, et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 71:91, 1983.
23. Valentin J, Qiu C, Muldowney WP, et al. Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 90:1302, 1992.
24. Feraille E, Vogt B, Rousselot M, et al. Mechanism of enhanced Na-K-ATPase activity in cortical collecting duct from rats with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 91:1295, 1993.
25. Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overflow hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 53:1111, 1998.
26. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, et al. Volume regulation in children with early relapse of minimal change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 36:148, 1995.
27. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA. Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 10:323, 1999.

Regulación del volumen circulante eficaz

El mantenimiento de la adecuada perfusión tisular es esencial para el metabolismo celular normal mediante el aporte de nutrientes y la retirada de los productos de desecho. Por lo tanto, no sorprende que en este proceso se encuentren involucrados múltiples sensores y efectores. La presencia de varios niveles de control demuestra una importante diferencia entre la regulación del volumen y la regulación de la osmolalidad o la concentración de un soluto en particular. A menudo, puede conseguirse el mantenimiento de la concentración con un solo sensor (como los osmorreceptores hipotalámicos), pues todos los tejidos están perfundidos por la misma sangre arterial. Por el contrario, existe una intensa variabilidad en cuanto a la perfusión regional, lo que hace necesaria la presencia de sensores locales.

Un ejemplo es el cambio de la posición de sentado a bipedestación que, por la gravedad, tiende a causar hiperperfusión y acumulación de líquido en las extremidades inferiores e hipoperfusión en el cerebro¹. En este caso, la activación de los barorreceptores del seno carotídeo con un aumento secundario de la actividad simpática contribuye a preservar la perfusión cerebral (véase a continuación).

Este Capítulo revisa la regulación del volumen circulante eficaz, tanto por alteraciones en el aporte de Na^+ a través de la dieta, como en las patologías en las que se altera la perfusión tisular. En particular, se muestra cómo las influencias neurohumorales y las características reabsortivas de los diferentes segmentos de la nefrona que se han comentado en los capítulos 2 a 6 se integran de un modo adecuado para mantener el estado de equilibrio. También se revisa la importancia clínica y fisiológica del estado de equilibrio.

DEFINICIÓN

El *volumen circulante eficaz* es la parte del líquido extracelular (LEC) que se encuentra en el sistema arterial (normalmente cerca de 700 ml en un varón de 70 kg), y que causa una

perfusión eficaz de los tejidos². Sin embargo, una definición más fisiológica es la *presión de perfusión de los barorreceptores* arteriales del seno carotídeo y las arteriolas aferentes del glomérulo, pues son las alteraciones de la presión (o estiramiento) más que las de volumen o de flujo las que se perciben en estas localizaciones.

El volumen circulante eficaz generalmente varía directamente con el volumen del LEC. Ambos parámetros son característicamente proporcionales a los depósitos corporales totales de Na⁺, pues las sales de Na⁺ son los principales solutos extracelulares que actúan reteniendo el agua dentro del espacio extracelular (véase pág. 241). Como consecuencia, la *regulación del equilibrio del Na⁺ (por alteraciones en la excreción urinaria de Na⁺) y el mantenimiento del volumen circulante eficaz son funciones íntimamente relacionadas*. La carga de Na⁺ produce la expansión de volumen, mientras que las pérdidas de Na⁺ causarán la depleción de volumen.

En estos casos, no obstante, el volumen circulante eficaz puede ser *independiente del volumen de LEC, el volumen plasmático, o incluso del gasto cardíaco* (Tabla 8-1). Por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca congestiva se reduce el volumen circulante eficaz, pues el descenso primario del gasto cardíaco disminuye la presión de los barorreceptores^{2,3}. Como se comenta más adelante, el descenso de la presión y del flujo induce la retención compensatoria de líquidos por el riñón, lo que causa la expansión del líquido extracelular. El resultado final es la depleción del volumen eficaz asociado al aumento del volumen, tanto plasmático como de LEC.

El aumento de volumen, en este caso es, en parte, *apropiado* porque el ascenso asociado de la presión intracardiaca de llenado puede, mediante el aumento de la distensión cardíaca, mejorar la contractilidad cardíaca y aumentar el gasto cardíaco y la presión sanguínea sistémica hasta la normalidad (véase Cap. 16). Por otro lado, la elevación de la presión intravascular también puede ser inadecuada, porque promueve el desplazamiento de líquido fuera del espacio vascular, y favorece potencialmente el edema pulmonar y periférico.

El volumen circulante eficaz puede ser también, en algunos casos, *independiente del gasto cardíaco*. En relación con una reducción del gasto cardíaco, puede producirse la depleción del volumen eficaz cuando se reduce la presión de perfusión secundariamente a la caída de las resistencias vasculares sistémicas (vasodilatación periférica)². Por ejemplo, en presencia de una fístula arteriovenosa, se eleva el gasto cardíaco por el aumento equivalente de flujo a través de la fístula⁴. Sin embargo, este líquido debe considerarse como circulante *ineficaz*, pues evita la circulación capilar. Así, el paciente es

Tabla 8-1. Independencia potencial entre el volumen circulante eficaz y otros parámetros hemodinámicos medibles

| Situación clínica | Volumen eficaz | Volumen ECF | Volumen plasmático | Gasto cardíaco |
|---|----------------|-------------|--------------------|----------------|
| Depleción-Na ⁺ en sujetos normales | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Insuficiencia cardíaca | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| Fístula arterio-venosa | 0 | ↑ | ↑ | ↑ |
| Cirrosis hepática | ↓ | ↑ | ↑ | C/↑ |

normovolémico, a pesar de la presencia de un gasto cardiaco que puede encontrarse sustancialmente elevado.

La potencial disociación entre el volumen circulante eficaz y el gasto cardiaco también puede ilustrarse por las alteraciones hemodinámicas de los pacientes con cirrosis avanzada y ascitis (Tabla 8-1)^{2,3}. En esta patología, el volumen LEC se expande como consecuencia de la acumulación de líquido ascítico; el volumen plasmático aumenta, en parte como consecuencia de la acumulación de líquido en la lenta e intensamente dilatada circulación esplácnica⁵, y el gasto cardiaco con frecuencia se encuentra elevado por la presencia de múltiples fístulas arteriovenosas por todo el organismo, como telangiectasias en la piel⁶.

A pesar de todos estos signos sugestivos de expansión de volumen, la mayor parte del exceso de líquido es hemodinámicamente ineficaz, y estos pacientes *se comportan como si tuvieran depleción* de volumen como consecuencia de la intensa vasodilatación periférica. Esto queda demostrado por las reducciones de la resistencia sistémica vascular y de la presión sanguínea, una tasa muy baja de excreción urinaria de Na^+ (a menudo por debajo de 10 mEq/día)⁷, una reducción del volumen sanguíneo en la circulación cardiopulmonar⁸ y un aumento progresivo de la secreción de hormonas que se liberan característicamente como respuesta a la hipovolemia: renina, noradrenalina y hormona antidiurética (ADH)⁷⁻⁹. (Las alteraciones hemodinámicas en la cirrosis se comentan con más detalle en el Cap. 16).

En resumen, el volumen circulante eficaz es una entidad no medible que refleja la perfusión tisular y que puede ser independiente de otros parámetros hemodinámicos². El diagnóstico de depleción de volumen eficaz suele realizarse por la retención renal de Na^+ , que se demuestra por una *concentración urinaria de Na^+ inferior a 15- 20 mEq/L*. Generalmente esta relación es cierta siempre que no existan pérdidas renales de Na^+ (frecuentemente por tratamiento diurético o por patología renal subyacente) o por isquemia selectiva renal o glomerular (como en la enfermedad renovascular bilateral o glomerulonefritis aguda). En este último caso, la excreción urinaria de Na^+ puede ser baja sin hipoperfusión sistémica, mientras que las pérdidas obligadas de Na^+ pueden evitar la retención renal de Na^+ , que normalmente se asocia a la depleción de volumen¹⁰.

VOLUMEN CIRCULANTE EFICAZ, EXCRECIÓN RENAL DE SODIO Y ESTADO DE EQUILIBRIO

El riñón es el principal regulador del equilibrio del Na^+ y del volumen, mientras que la excreción urinaria de Na^+ responde de manera adecuada a las alteraciones del volumen circulante eficaz. Cuando existe un aumento de volumen, como tras la sobrecarga de Na^+ ¹¹ o cierre de una fístula arteriovenosa⁴, la excreción de Na^+ aumenta en un intento de disminuir el volumen hasta valores normales. Por otro lado, el riñón retiene Na^+ en presencia de depleción del volumen eficaz. Este sistema de regulación de volumen debe ser muy eficaz, pues pequeñas alteraciones en el aporte de Na^+ necesitan modificaciones paralelas en la excreción de Na^+ que afectan a menos del 1% de la carga de Na^+ filtrada (véase «Regulación día a día», más adelante).

La curva del tiempo de respuesta a las variaciones del aporte de Na^+ se ilustra en la

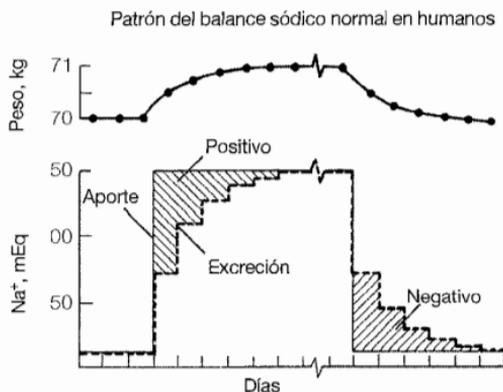
Figura 8-1¹¹. Si el aporte por la dieta aumenta bruscamente en un paciente con dieta baja en sodio, sólo la mitad del exceso de aporte se excreta el primer día. El restante se retiene, lo que incrementa los depósitos de Na^+ del organismo. Esto eleva la osmolalidad del plasma, lo que estimula tanto la sed como la secreción de ADH (véase pág. 173). Los incrementos de la ingesta de agua y la reabsorción renal producen retención de agua, lo que causa un aumento del volumen circulante eficaz y del peso corporal y el regreso de la osmolalidad del plasma a la normalidad. (Este proceso de osmorregulación se comenta en detalle en el Cap. 9).

En los días siguientes, se excreta una fracción progresivamente mayor del exceso de aporte (y se retiene menos), hasta que en tres o cuatro días se consigue el estado de equilibrio de nuevo cuando la excreción renal de Na^+ compensa el aporte¹². Esta nueva situación de equilibrio se caracteriza por un leve aumento del volumen circulante eficaz como resultado de la retención de Na^+ y agua en los primeros cuatro días¹²⁻¹⁵. La cantidad total de Na^+ retenido se relaciona directamente con el aumento del aporte de Na^+ por encima de los niveles previos. Así, *a mayor aporte, mayor aumento del volumen extracelular en la situación de equilibrio* (Fig. 8-2).

La misma secuencia se repite si se reduce el aporte de Na^+ . El balance negativo de Na^+ existe hasta que se consigue una reducción suficiente del volumen para disminuir la excreción de Na^+ hasta los reducidos niveles de aporte.

Así, una dieta rica en sodio se caracteriza por un aumento de volumen y de la excreción de Na^+ , y una dieta baja en sodio por el descenso de volumen y la excreción de Na^+ . Las variaciones de volumen son esenciales, pues *constituyen la señal que permite que la excreción urinaria de Na^+ varíe adecuadamente con las fluctuaciones del aporte de Na^+* . Aceptemos, para mayor simplificación, que la excreción de Na^+ en sujetos normales se determina principalmente por la hormona aldosterona que retiene Na^+ y por el péptido natriurético auricular (PNA), que elimina Na^+ . Cuando el aporte de Na^+ supera los valores normales de 350 mEq/día por encima de 10, se produce un descenso en la secreción de aldosterona y un incremento del PNA para la necesaria reducción de la reabsorción tubular de Na^+ ¹⁵. Entonces, la tasa de liberación de estas hormonas debe

Figura 8-1. Efecto de los cambios bruscos del aporte de Na^+ sobre el peso corporal y la excreción renal de Na^+ en humanos normales. Las áreas sombreadas indican los cambios de los depósitos corporales totales de Na^+ debido a las diferencias entre el aporte y la excreción. Véase texto para más detalles. (De Early LE, en Maxwell MH, Kleeman CR (eds): Clinical Disorders of fluid and electrolyte metabolism. New York, McGraw-Hill, 1972. Utilizado con autorización.)



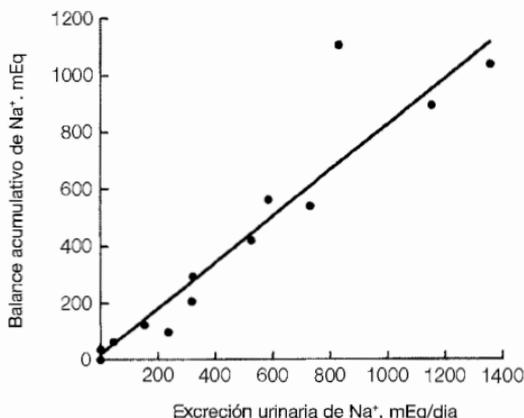


Figura 8-2. Relación entre la excreción urinaria de Na⁺ (indicador del aporte con la dieta en la situación de equilibrio y del balance acumulado de Na⁺ en 14 sujetos normales estudiados según diferentes niveles de aporte de Na⁺). Como se aprecia, el balance neto de Na⁺ aumenta en proporción con el incremento del aporte, lo que causa una expansión de volumen progresivamente mayor. (De Walsey M, *Kidney Int* 27: 837, 1985. Utilizado con autorización de *Kidney International*).

permanecer en este nuevo nivel si la excreción de Na⁺ permanece en 350 mEq/día (Fig. 8-3). La señal para la supresión continuada de aldosterona y la estimulación del PNA es el persistente volumen de expansión.

Implicaciones clínicas. Además de su papel en la regulación de volumen en los sujetos normales, el estado de equilibrio también tiene importantes implicaciones en la patogénesis y el tratamiento de las patologías. Como ejemplo, los diuréticos inhiben la reabsorción de Na⁺ a diferentes niveles en la nefrona; suelen administrarse a pacientes con edema o hipertensión para disminuir el volumen del LEC.

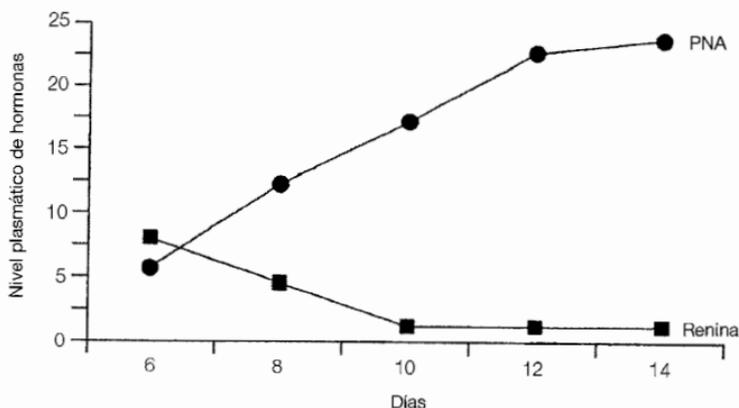


Figura 8-3. Incremento de los niveles plasmáticos de péptido natriurético auricular (PNA) y disminución de la actividad de renina plasmática en sujetos normales tras un aporte progresivamente mayor desde 10 hasta 350 mEq/día después un periodo de equilibrio de 5 días. Dichas respuestas hormonales promueven la excreción urinaria del exceso de sodio. (Datos de Sagnella GA, Markandu ND, Buckley MG, et al. *Am J Physiol* 256: R1171, 1989. Utilizado con autorización.)

La pérdida inicial de volumen activa los mecanismos de retención de Na^+ , como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que actúan limitando mayores pérdidas. Estas fuerzas de contrarregulación son tan eficaces que, aceptando que la dosis de diurético es constante, todas las pérdidas de líquido y electrólitos se producen en los primeros 7-14 días de tratamiento, con una respuesta natriurética *máxima* inducida por la primera dosis (véase pág. 455).

Una situación de equilibrio también se consigue mediante cambios en el aporte de otros electrólitos. Si, por ejemplo, se aumenta la ingesta de K^+ , el nuevo equilibrio se caracterizará por una elevación limitada de los almacenes de K^+ del organismo y un pequeño aumento de la concentración plasmática de K^+ ¹⁶. Este último cambio constituirá un estímulo para mantener una tasa elevada de excreción de K^+ , una respuesta mediada en parte por la secreción de aldosterona (véase Cap. 12).

Estas observaciones tienen importantes implicaciones en el desarrollo de muchas alteraciones de líquidos y electrólitos. La capacidad de excretar Na^+ , K^+ , HCO_3^- y H_2O es tan grande en sujetos normales que los excesos de Na^+ (edema), de K^+ (hipercalemia), de HCO_3^- (alcalosis metabólica) o de agua (hiponatremia) *no persistirán a menos que exista una anomalía en la excreción renal de la sustancia*. La excreción de H_2O , por ejemplo, se produce a través de la supresión de la liberación de hormona antidiurética, lo que provoca la dilución de la orina (véase «Regulación de volumen frente a osmorregulación», más adelante). Así, el diagnóstico diferencial de hiponatremia se produce principalmente en aquellas patologías en las que no se excreta normalmente el agua ingerida, generalmente por la incapacidad para suprimir la liberación de hormona antidiurética (véase Cap. 23).

REGULACIÓN DEL VOLUMEN CIRCULANTE EFICAZ

El organismo responde a las variaciones del volumen circulante eficaz mediante dos pasos: (1) el cambio se percibe por los receptores de volumen, y (2) dichos receptores activan una serie de efectores para reestablecer la normovolemia mediante modificaciones de la resistencia vascular, el gasto cardiaco y la excreción renal de Na^+ y de agua.

Receptores de volumen

Los principales receptores de volumen se encuentran en la circulación cardiopulmonar, el seno carotídeo y el arco aórtico, y las arteriolas aferentes glomerulares del riñón^{2,17,18}. Aunque lo que se regula es el volumen, resulta difícil concebir receptores que perciban el volumen extracelular total, plasmático o capilar. Lo que realmente percibe la mayor parte de los receptores de volumen renal y extrarrenal es la presión (o distensión)¹⁸. Esto permite el control del volumen eficaz, pues habitualmente la presión y el volumen se encuentran directamente relacionados. Por ejemplo, la depleción de volumen inducida por los vómitos se asocia, de forma secuencial, con reducciones del retorno venoso al

corazón, de las presiones de llenado intracardiacas, del gasto cardiaco, y de la presión sanguínea sistémica.

En el riñón, los principales receptores de volumen son los receptores de estiramiento del aparato yuxtaglomerular de la arteriola aferente y, en menor grado, las células de la mácula densa del inicio del túbulo distal. Dichos receptores influyen en el equilibrio del volumen mediante la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la endotelina y el óxido nítrico (véanse Caps. 2 y 6).

Por el contrario, los receptores extrarrenales (como los de la aurícula y el seno carotídeo) gobiernan fundamentalmente la actividad del sistema nervioso simpático y el PNA^{2,17}. Por ejemplo, la depleción de volumen puede disminuir las presiones intracardiaca y sistémica, causando el aumento del tono simpático y la reducción de la liberación del PNA, cuyas consecuencias se comentarán más adelante. Estas alteraciones producen la expansión de volumen.

El papel de los receptores cardiopulmonares se comprueba en humanos en la respuesta a la inmersión del cuello en agua caliente^{19,20}. En este caso, la presión hidrostática del agua en las extremidades inferiores causa la redistribución del líquido intravascular desde las piernas hacia el tórax. El incremento secundario del volumen sanguíneo central (y como consecuencia, del gasto cardiaco) se asocia con un intenso aumento de la excreción de Na^+ y de agua, en un intento de restaurar la normovolemia (Fig. 8-4a). Aunque la secreción de aldosterona disminuye en este caso, la respuesta natriurética muestra una mejor correlación temporal con el aumento asociado de la liberación de PNA^{19,20}.

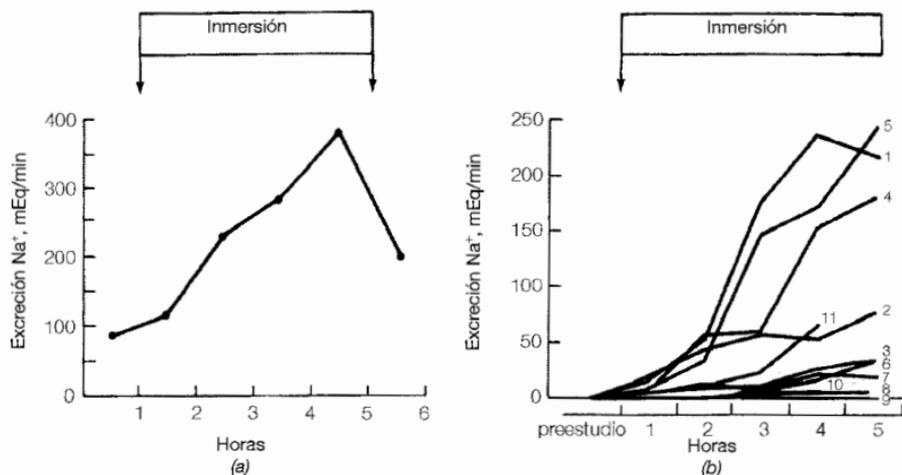


Figura 8-4. Efecto de la inmersión del cuello en agua sobre la excreción de sodio en (a) seis sujetos normales con ingesta de 150 mEq de Na^+ diarios y (b) once pacientes con cirrosis con baja excreción de Na^+ en situación basal. La excreción de sodio tiende a aumentar en ambos casos, mediada en parte por los receptores cardiopulmonares que detectan la expansión asociada de volumen sanguíneo central. (Adaptado de Epstein M, *Cir Res* 39:619, 1976 y Epstein M, Pines DS, Schneider N, Levinson R, *J Lab Clin Med* 87:822, 1976. Utilizado con autorización de American Heart Association Inc.)

Una respuesta natriurética similar a la inmersión del cuello puede demostrarse en muchos pacientes con cirrosis y ascitis que excretan una cantidad pequeña de Na^+ en situación basal (Fig. 8-4b)^{3,21}. Esta observación apoya la idea de que la reducción de la excreción de Na^+ en la cirrosis se debe a la depleción de volumen eficaz, incluso aunque algunos pacientes tengan, como se ha descrito anteriormente, elevaciones del volumen plasmático y del gasto cardiaco².

Aunque en la regulación del volumen circulante eficaz se encuentran involucrados múltiples receptores, *ningún receptor parece ser de mayor importancia*. Por ejemplo, el equilibrio del Na^+ generalmente se mantiene en presencia de denervación renal o cardiaca o con la administración crónica de aldosterona (véase más adelante)²²⁻²⁵, lo que indica que, aunque dichos factores puedan ser importantes en sujetos normales, otros receptores son capaces de mantener la homeostasis de volumen. Por ejemplo, las variaciones de volumen tienen efectos mecánicos directos sobre el gasto cardiaco y la presión arterial, y esto último puede influir sobre la excreción de ClNa y de agua cuando los otros sistemas de regulación fallan (véase «Natriuresis presiva», más adelante)²⁴.

Efectores

En el control del volumen se ven involucrados múltiples efectores, que influyen tanto en la hemodinámica sistémica como en la excreción urinaria de Na^+ (Tabla 8-2). Dado que estos sistemas de regulación (excepto el sistema nervioso simpático) se han comentado previamente en los capítulos 2 y 6, en esta sección sólo se revisarán muy brevemente sus efectos.

Sistema nervioso simpático. El tono nervioso simpático y la secreción de catecolaminas (norepinefrina y epinefrina) por la médula suprarrenal se reducen por la expansión de volumen y se potencian por la depleción de volumen²⁶⁻²⁸. Así, la depleción del volumen eficaz, se asocia al aumento de la actividad simpática sistémica y renal^{2,8,9,29}.

Tabla 8-2. Principales efectores involucrados en la regulación de volumen

| |
|--|
| Hemodinámica sistémica |
| Sistema nervioso simpático |
| Angiotensina II |
| Excreción renal de Na^+ |
| Tasa de filtración glomerular |
| Angiotensina II |
| Hemodinámica capilar peritubular |
| Aldosterona |
| Sistema nervioso simpático |
| Péptido atrial natriurético |
| Natriuresis presiva |
| Concentración plasmática de Na^+ |

La activación de la función simpática probablemente se relacione, en este caso, con una disminución inicial del gasto cardiaco, debido al descenso del retorno venoso, a la vasodilatación (como en la cirrosis) o a la enfermedad cardiaca primaria. A partir de la fórmula que relaciona presión, gasto y resistencia*:

$$\text{Presión arterial media} = \text{gasto cardiaco} \times \text{resistencia vascular sistémica}$$

La reducción del gasto cardiaco disminuye la presión sanguínea sistémica. Este descenso de la tensión se percibe por los barorreceptores cardiacos y arteriales, y causa un cambio en la activación de los barorreceptores aferentes sobre los centros vasomotores del tronco del encéfalo^{18,26}. Estos centros inducen entonces el aumento del tono simpático periférico, iniciando una serie de eventos que producen la restauración de la perfusión tisular normal (Fig. 8-5):

- La vasoconstricción venosa aumenta el aporte sanguíneo al corazón, ya que aproximadamente el 7% del volumen vascular lo contiene normalmente el sistema venoso.
- La contractilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca se incrementan, lo cual, combinado con el aumento del retorno venoso, eleva el gasto cardiaco.
- La vasoconstricción arteriolar directa incrementa las resistencias vasculares periféricas, y eleva así la presión sanguínea sistémica hasta valores normales.
- La secreción de renina aumenta, generando angiotensina II, que contribuye a la vasoconstricción sistémica (véase Cap. 1)³⁰.
- La reabsorción tubular renal de Na^+ aumenta debido tanto a un efecto adrenérgico directo (véase Cap. 6), como al incremento en la secreción de angiotensina II y aldosterona^{26,31,32}.

Estas alteraciones cardiovasculares se anulan por la expansión de volumen, al reducirse la actividad simpática, minimizando así las elevaciones del gasto cardiaco y de la presión sanguínea y facilitando la excreción del exceso de Na^+ ²⁷.

La importancia de este sistema de regulación se ilustra en la Figura 8-6. Aunque los sujetos normales toleran fácilmente la extracción de 500 ml de sangre (el equivalente a una unidad de sangre en las donaciones), los pacientes con insuficiencia autonómica pueden desarrollar hipotensión severa. Dichos pacientes también tienen hipotensión postural, pues no pueden compensar la acumulación de sangre en las extremidades inferiores cuando adquieren la posición erecta, y alteración de la capacidad máxima de conservar Na^+ , probablemente por la pérdida del estímulo adrenérgico de la reabsorción tubular de Na^+ ^{26,33,34}.

Angiotensina II. La fisiología del sistema renina-angiotensina se comenta en detalle en el Capítulo 2. Repasándola brevemente, la secreción de renina se estimula por las alteraciones hipovolémicas, generando angiotensina II, que tiene dos acciones principales: aumenta la presión sanguínea mediante la vasoconstricción arterial, directamente y a

* El producto del gasto cardiaco y la resistencia sistémica vascular equivale realmente a los cambios de presión a lo largo del sistema circulatorio, es decir, la presión arterial media mínima equivale a la presión venosa. Sin embargo, puesto que la presión venosa es mucho menor (normalmente 1-7 mm Hg) que la presión arterial media, sólo se produce un pequeño error ignorándola.

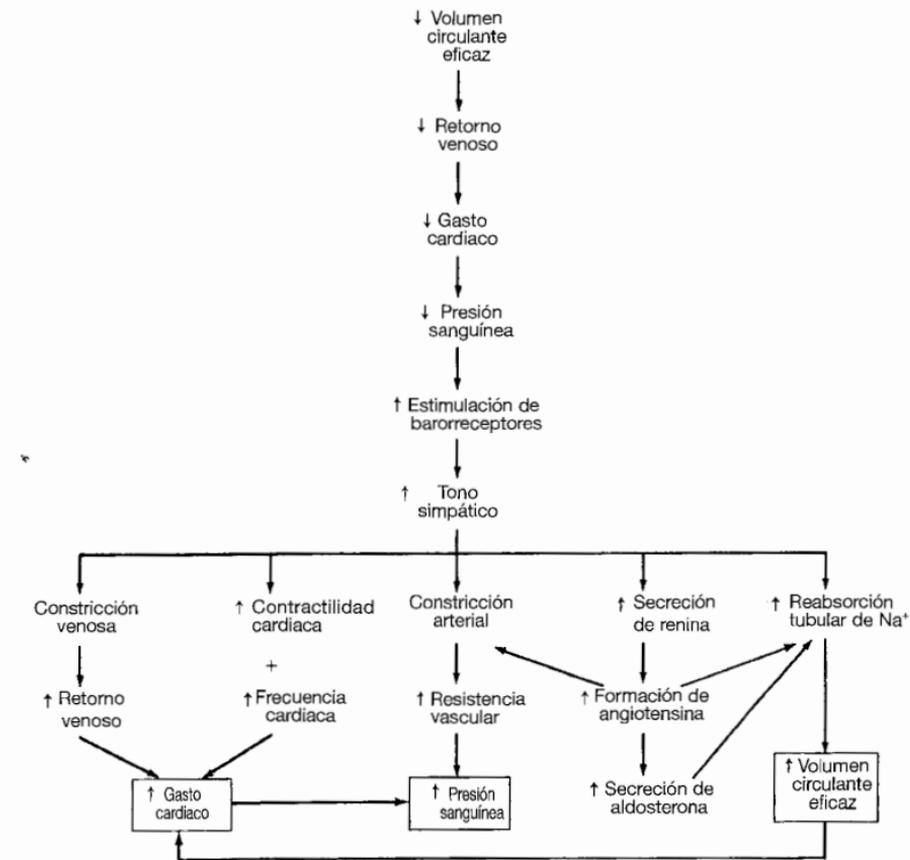


Figura 8-5. Respuesta hemodinámica inducida por el sistema nervioso simpático tras la depleción de volumen circulante eficaz.

través del incremento de la liberación y del efecto de la norepinefrina, e induce la retención de Na^+ directamente y por el incremento de la secreción de aldosterona^{35,36}. Al igual que el bloqueo simpático, la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos hipovolémicos puede producir hipotensión intensa^{37,38}.

La vasoconstricción inducida por la angiotensina II y por la norepinefrina en presencia de hipovolemia es compensadora, pues tiende a mantener la presión sanguínea sistémica; sin embargo, normalmente se requiere la *retención renal de Na^+ para la restauración de la normovolemia*. Por ejemplo, el descenso del volumen por pérdidas de líquido puede corregirse sólo por la ingesta y la retención secundaria de Na^+ y agua exógenos.

La situación varía cuando la depleción de volumen se debe a insuficiencia cardíaca o a cirrosis con ascitis. Entonces, el efecto de la retención de líquidos depende de la severidad de la enfermedad subyacente. Este concepto se ilustra en la Figura 8-7, que refleja la respuesta al descenso del retorno venoso como consecuencia de la constricción parcial de la vena cava inferior torácica³⁷. Existe un descenso rápido inicial de la

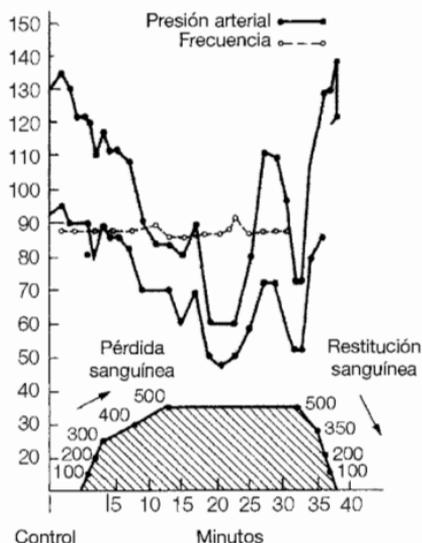


Figura 8-6. Efecto de la extracción rápida y restitución de sangre completa sobre la presión sanguínea arterial en decúbito en un paciente con insuficiencia autonómica idiopática. (De Wagner HN Jr, J Clin Invest 36:1319, 1967, con copyright de la American Society for Clinical Investigation.)

presión media de la aorta que regresa a la normalidad en un día, principalmente por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esto se acompaña de una intensa reducción de la excreción de Na^+ , con un aumento progresivo del volumen plasmático y el desarrollo de ascitis debido a la elevación de la presión venosa hepática. Sin embargo, a los siete días, el grado de expansión de volumen es suficiente para normalizar el retorno venoso. Como consecuencia, se alcanza un nuevo estado de equilibrio con características hemodinámicas sistémicas normales y la actividad plasmática de renina y los niveles de aldosterona disminuyen y la excreción de Na^+ alcanza los niveles de Na^+ ingeridos.

Sin embargo, no siempre es posible alcanzar un nuevo estado de equilibrio. Si la constricción de la vena cava es muy importante, persisten la retención intensa de Na^+ y la activación del sistema renina-angiotensina porque la retención de líquido no es capaz de aumentar suficientemente el retorno venoso. Una secuencia similar puede producirse en humanos con insuficiencia cardíaca. Los pacientes clínicamente estables pueden tener una presión sanguínea normal y una actividad de renina plasmática normal, mientras que los pacientes con fallo cardíaco descompensado tienden a la hipotensión relativa con niveles plasmáticos de renina elevados³⁹. Incluso los que poseen actividad normal de renina plasmática pueden presentar aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina intrarrenal⁴⁰.

Regulación de la excreción renal de Na^+ . La excreción renal de Na^+ varía directamente con el volumen circulante eficaz. Cuando el volumen eficaz se expande, la concentración urinaria de Na^+ puede superar 100 mEq/L. Por el contrario, la orina puede encontrarse virtualmente libre de Na^+ (concentración urinaria de Na^+ tan baja como 1

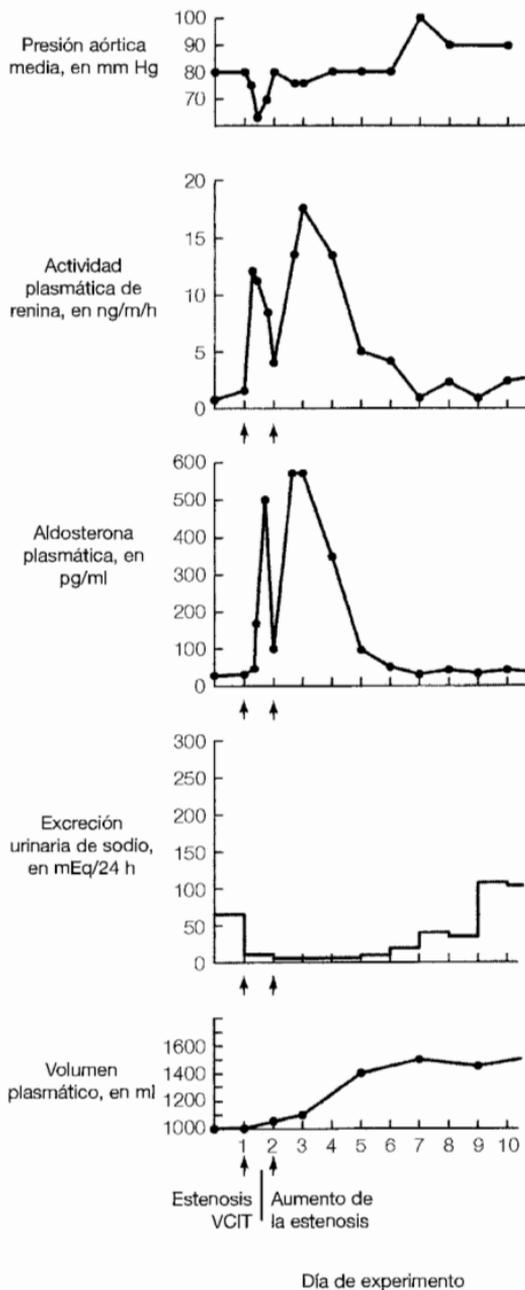


Figura 8-7. Cambios secuenciales de la presión aórtica media, actividad de renina plasmática, concentración de aldosterona plasmática, excreción urinaria de sodio y volumen plasmático, en un perro con estenosis moderada de la vena cava inferior torácica. Existe hipotensión inicial, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y una reducción significativa de la excreción urinaria de Na⁺. Sin embargo, el séptimo día se consigue un nuevo estado de equilibrio en el que los niveles de renina, aldosterona y la excreción de Na⁺ vuelven al estado basal. La expansión plasmática es responsable de la recuperación del retorno venoso, ya que consigue la normalización de la hemodinámica sistémica. (De Watkins LJ, Burton JA, Haber E, et al, J Clin Invest 57:1606, 1976, utilizado con autorización del copyright de la American Society for Clinical Investigation.)

Día de experimento

mEq/L*) en presencia de depleción de volumen y función renal normal. Estos cambios homeostáticos en la excreción renal de Na^+ pueden derivar de alteraciones en la cantidad filtrada, determinada principalmente por la tasa de filtración glomerular (GFR), y de la reabsorción tubular, que se afecta por múltiples factores. Por lo tanto, *una alteración en cualquier factor no descarta el mantenimiento del equilibrio del Na^+* , un hallazgo indicativo del solapamiento entre los factores involucrados en la regulación de volumen.

Tasa de filtración glomerular. La GFR tiende a aumentar con la expansión de volumen y disminuye con la depleción de volumen, y ambas pueden contribuir a los cambios asociados de la excreción de Na^+ ⁴¹. Sin embargo, no se requieren alteraciones del GFR para el mantenimiento del balance de Na^+ . Por ejemplo, los pacientes con enfermedad renal terminal presentan una reducción significativa del GFR. Sin embargo, habitualmente son capaces (en ausencia de síndrome nefrótico) de ajustar la excreción de Na^+ para compensar el aporte mediante la disminución de la tasa de reabsorción tubular⁴². La importancia de la reabsorción tubular también se refleja en el fenómeno del *balance tubuloglomerular*, en el que la alteración primaria de la GFR causa una alteración paralela en la reabsorción tubular y, por lo tanto, variaciones relativamente escasas en la excreción urinaria de Na^+ (véase pág. 85)⁴¹.

Reabsorción tubular. En general, se producen cambios en la reabsorción tubular que constituyen la principal respuesta adaptativa a las fluctuaciones del volumen circulante eficaz. En la Tabla 8-3 puede apreciarse cómo se producen, mostrándose las localizaciones y circunstancias de la reabsorción segmentaria de Na^+ . Aunque el asa de Henle y el túbulo distal proporcionan una importante contribución al manejo total de Na^+ , el transporte en dichos segmentos varía fundamentalmente según la cantidad de Na^+ que les llega, es decir, que la reabsorción es flujo dependiente (véase pág. 118)^{43,44}. En comparación, la *regulación neurohumoral de la reabsorción de Na^+ de acuerdo a las necesidades corporales se produce básicamente en los túbulos proximales y colectores*.

Por ejemplo, la depleción leve de volumen en la rata causa el descenso de la excreción de Na^+ , debido principalmente al aumento de la reabsorción en los túbulos colectores⁴⁵; este efecto está mediado, al menos en parte, por el aumento de la secreción de aldosterona. La reabsorción proximal también puede potenciarse, especialmente con la hipovolemia máxima^{45,46}. Esta respuesta se asocia al aumento de la actividad del intercambio $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ en la membrana luminal, que es responsable de la reabsorción tanto de CO_3HNa como de ClNa (véase pág. 118)⁴⁷. El aumento de la secreción de angiotensina II y norepinefrina probablemente desempeña un papel importante en la estimulación del transporte proximal⁴⁷. La reabsorción en el asa de Henle también puede aumentar en este caso, un efecto que puede estar mediado por la reducción de la presión intersticial medular (véase «Natriuresis presiva», más adelante)^{48,49}.

Estos cambios se compensan con la expansión de volumen, pues puede reducirse la reabsorción de ClNa y agua en el túbulo colector y, si es necesario, en los túbulos proximales y el asa⁵⁰⁻⁵². El descenso de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldos-

* En la página 147 se explica cómo puede penetrar el Na^+ en la célula para reabsorberse cuando disminuye su concentración luminal por debajo de la concentración celular.

Tabla 8-3. Distribución anatómica y determinantes de la reabsorción segmentaria de C1Na

| Segmento tubular | Porcentaje de C1Na reabsorbido | Determinación de reabsorción |
|--------------------|--------------------------------|--|
| Túbulo proximal | 60-65 | Intercambio $\text{Na}^+\text{-K}^+$ Cotransporte $\text{Na}^+\text{-glucosa}$ Angiotensina II Norepinefrina Hemodinámica capilar Peritubular |
| Asa de Henle | 25-30 | Flujo-dependiente |
| Túbulo distal | 5 | Flujo-dependiente |
| Túbulos colectores | 4 | Cotransporte $\text{Na}^+\text{-glucosa}$ Péptido natriurético atrial |

^a Datos de Bennett CM, Brenner BM, Berliner R, J Clin Invest 47: 203, 1968, con copyright de la American Society for Clinical Investigation.

terona y el aumento de la secreción de PNA (que también puede aumentar la GFR) pueden ser particularmente importantes en estas circunstancias^{14,53,54}.

Regulación día a día. Los hallazgos anteriores se han obtenido a partir de experimentos en los que se indujeron modificaciones relativamente importantes del volumen. Sin embargo, en humanos normales, las variaciones en el aporte diario de Na^+ requieren muy pocas modificaciones en la excreción de Na^+ para mantener el equilibrio. Supongamos, por ejemplo, que un varón adulto tiene una GFR de 160 L/día y una concentración de Na^+ en agua plasmática de 150 mEq/L. La carga diaria de Na^+ filtrada en este caso es de 24.000 mEq. Si el aporte normal es de 120 mEq por día, sólo se excreta un 0,5% de la carga filtrada. Un aumento del aporte a 180 mEq/día requiere un mínimo incremento de la excreción al 0,67%.

Es probable que la aldosterona desempeñe un papel importante en la precisa excreción medular de Na^+ ¹⁵. Como se ilustra en la Figura 6-13, la liberación de renina y aldosterona varía de forma inversa a mínimas alteraciones del aporte de Na^+ . Existe también evidencia de que la respuesta natriurética a cambios relativamente pequeños del aporte de Na^+ se asocia con un aumento en la liberación de PNA^{15,55}, aunque el papel fisiológico del PNA se desconoce (véase pág. 173)^{56,57}. Puesto que la aldosterona y el PNA afectan a la reabsorción de Na^+ en los túbulos colectores, este segmento debe ser la principal localización de la regulación de volumen en los humanos.

Aunque la función proximal no puede medirse directamente en los humanos, los estudios que monitorizan los cambios en la excreción de uratos sugieren que las alteraciones de volumen pueden asociarse con alteraciones de la reabsorción proximal. La reabsorción neta de urato se produce en el túbulo proximal por un proceso que parece estar mediado por los intercambios paralelos de $\text{Na}^+\text{-H}^+$ y urato-anión (véase Fig. 3-13).

Por ejemplo, la depleción de volumen que se produce por el tratamiento diurético, suele asociarse con la disminución de excreción de uratos e hiperuricemia, lo que sugiere que existe un aumento en el transporte proximal de Na^+ y uratos⁵⁸. Por otro lado, la eliminación de uratos con hipouricemia frecuentemente observada en el síndrome de secreción inadecuada de ADH, se relaciona en parte con la retención de agua y la expansión de volumen asociadas⁵⁹.

Redundancia de los sistemas de control. A pesar de la probable importancia de la aldosterona en la excreción de Na^+ , las alteraciones en la secreción de esta hormona no suelen asociarse con disturbios en el balance de Na^+ , porque otros factores son capaces de compensarlos. Por ejemplo, los pacientes adrenalectomizados tratados con dosis sustitutivas de mineralocorticoides son capaces de mantener el balance de Na^+ , incluso aunque sean incapaces de variar el nivel de secreción de mineralocorticoides⁶⁰. De forma similar, los sujetos a los que se les proporciona aldosterona o los pacientes con un adenoma autónomo secretor de aldosterona retienen líquidos sólo durante unos pocos días y luego tienen una diuresis espontánea que retorna el volumen a su situación normal. Este fenómeno de escape de aldosterona (véase Fig. 6-15) se debe al descenso de la reabsorción de Na^+ en otros lugares de la nefrona, una respuesta que puede estar en parte mediada por el PNA^{25,61} y por efecto directo del incremento de la presión de perfusión renal²⁴.

Consideraciones similares en cuanto a la regulación redundante del balance de Na^+ parecen aplicarse al PNA. Los estudios en animales deficientes en PNA, mediante inmunización o por bloqueo de la acción renal de PNA, han demostrado un defecto en la respuesta natriurética a la expansión aguda de volumen, pero no a la hipervolemia crónica como la inducida por un elevado aporte de sal con o sin mineralocorticoides^{57,61}. Por otro lado, los ratones transgénicos con un gen extra de PNA tienen niveles plasmáticos de PNA diez veces superiores a los normales⁶². No obstante, la excreción de Na^+ es todavía equivalente a la ingesta, quizás debido en parte a la caída simultánea de la presión sanguínea que limita la respuesta natriurética al PNA. Así, el PNA puede contribuir, pero no es una condición necesaria, para el mantenimiento del balance de Na^+ .

Natriuresis presiva. El fenómeno de natriuresis presiva es un hecho esencial de «seguridad» del sistema regulatorio del volumen que puede compensar las alteraciones del control humoral de la excreción de Na^+ (Fig. 8-8). En sujetos normales, una pequeña elevación de la presión sanguínea causa un incremento relativamente grande de la excreción urinaria de Na^+ y agua³⁻⁵. A diferencia de otros mediadores del transporte tubular de Na^+ , este fenómeno de natriuresis presiva no requiere mecanismos sensores mediados neural o humoralmente, pues los cambios en el volumen afectan directamente al gasto cardíaco y, por lo tanto, a la presión sanguínea sistémica⁶³.

El mecanismo por el que se produce la natriuresis presiva no se conoce en su totalidad, pues la disminución de la reabsorción tiene lugar en el túbulo proximal y el asa de Henle^{49,66-68}. Por ejemplo, es posible que el aumento de la presión sanguínea se transmita, a través de los capilares de los vasos rectos, hasta el intersticio medular⁴⁹⁻⁶⁸. Este aumento de la presión intersticial puede alterar el transporte de ClNa al menos de dos formas^{67,68}:

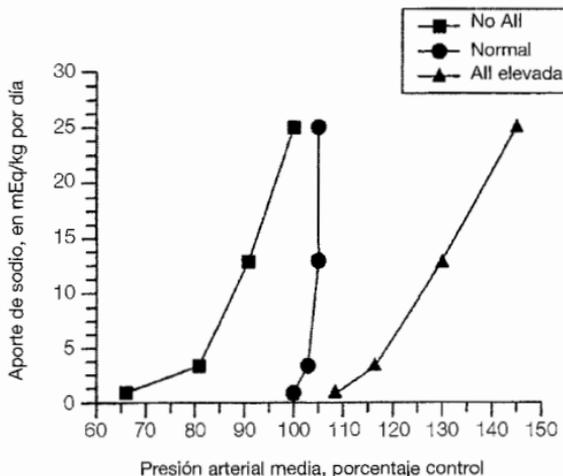


Figura 8-8. Relación entre el aporte de sodio y presión arterial media en sujetos normales, en ausencia de angiotensina II (All), y con la infusión de angiotensina II. La incapacidad para regular la angiotensina II y la aldosterona en los últimos dos casos precisa la elevación de la presión sanguínea para excretar el sodio extra. (De Guyton AC, Science 252:1813, 1991. Utilizado con autorización.)

- El incremento de la presión capilar puede disminuir el desplazamiento de los solutos reabsorbidos y del agua desde el intersticio hacia los capilares, y se evita así su regreso a la circulación sistémica.
- La elevación de la presión intersticial tiende a presionar el líquido hacia la rama *descendente* del asa de Henle, permeable al agua, contrarrestando el gradiente osmótico que favorece el desplazamiento de agua fuera de este segmento hacia el intersticio hiperosmolal. El descenso de la reabsorción de agua en la rama descendente minimizará el *aumento de la concentración de Na⁺* en el líquido tubular que se requiere para el subsecuente transporte pasivo de ClNa en la rama ascendente delgada (véase pág. 130). El efecto resultante es la disminución de la reabsorción de ClNa en el asa.

El aumento en la liberación de las prostaglandinas renales y, de forma más importante, del óxido nítrico, puede contribuir a la natriuresis presiva^{66,69-71}. No está claro si corresponde a un efecto hormonal directo sobre el transporte tubular* o si está mediado por la vasodilatación renal, con un aumento secundario de la presión intracapilar. Estas alteraciones se compensan con una caída de la presión de perfusión renal, pues se potencia la reabsorción tubular de sodio y agua^{67,72}.

El óxido nítrico (NO) liberado en la mácula densa es un factor modulador que aumenta con el incremento del aporte de ClNa, contrarrestando la constricción de la arteriola aferente determinada en la respuesta del *biofeedback* tubuloglomerular (TGF). Se ha

* Como se describe en el Capítulo 6, las prostaglandinas parecen inhibir la reabsorción de Na⁺ en la rama ascendente gruesa y en el túbulo colector cortical. Este efecto no es importante en la regulación día a día de la excreción de Na⁺, pues existe una tasa basal baja de producción de prostaglandinas. El principal estímulo para la síntesis renal de prostaglandinas son los vasoconstrictores angiotensina II y norepinefrina, que se liberan en situaciones de depleción de volumen. En este caso, las prostaglandinas minimizan tanto la isquemia renal como la retención asociada de Na⁺.

sugerido que el aumento de producción de NO por la mácula densa pueda subyacer bajo el reajuste de la TFG que se produce cuando aumenta el aporte de sal; la respuesta es adecuada en este caso, pues el mantenimiento del filtrado glomerular promueve la excreción del exceso de sal⁷³.

Independientemente del mecanismo, la natriuresis presiva puede, en ciertas circunstancias, desempeñar un papel importante en el equilibrio de volumen. No es probable que contribuya de forma significativa en la regulación día a día de la excreción de Na^+ , pues las modificaciones de la liberación de aldosterona y quizás del PNA son suficientes para conseguir este objetivo. Por ejemplo, un incremento de 50 veces el aporte de Na^+ y su excreción subsecuente (desde niveles muy bajos a niveles altos), se asocia con una elevación de sólo 4 mm Hg en la presión sanguínea sistémica en sujetos normales (como se refleja en la curva media de la Fig. 8-8)⁶³. En este caso, el descenso de angiotensina II y aldosterona y el aumento de la liberación de PNA son suficientes para incrementar significativamente la excreción de Na^+ sin que se requiera un aumento importante de la presión sanguínea.

Si, por el contrario, existe un defecto en uno o más de los mediadores neurohumorales de regulación de volumen, se requiere la natriuresis presiva para mantener el balance de Na^+ . Este concepto puede ilustrarse por los cambios inducidos por el aumento en el aporte de sodio cuando no funciona la capacidad de regular la angiotensina II y la aldosterona de acuerdo con el aporte de Na^+ , bien por niveles muy bajos o muy altos de angiotensina II (curvas izquierda y derecha de la Fig. 8-8). En ambos casos, la reabsorción tubular de Na^+ no puede disminuir por el descenso de la producción de angiotensina II y aldosterona; como consecuencia, se requiere una presión sanguínea muy superior a la normal para mantener el balance de Na^+ , si aumenta su aporte.

Estos experimentos ilustran el papel de la natriuresis presiva en la regulación de la presión sanguínea y de la excreción de Na^+ . También puede ilustrarse por el fenómeno del escape de la aldosterona²⁵. La retención inicial de Na^+ con elevación de la presión sanguínea sistémica inducidas por la aldosterona se siguen por una natriuresis espontánea que minimiza el grado de expansión de volumen y la hipertensión (véase Fig. 6-15). Aunque la diuresis en este caso puede estar mediada en parte por el aumento de la liberación de PNA^{74,75}, también desempeña un papel importante la natriuresis presiva. Como muestra la Figura 8-9, el empleo de un pinzamiento aórtico suprarrenal para mantener constante la presión de perfusión renal evita el escape de aldosterona. El efecto resultante es la persistencia de la retención de Na^+ y el eventual desarrollo de edema pulmonar o hipertensión maligna. La liberación del pinzamiento se sigue rápidamente por el aumento de las pérdidas de Na^+ por la orina y la reducción de la presión sanguínea sistémica.

Esta observación puede extenderse a cualquier forma de hipertensión: el aumento de la presión sanguínea, sea inducido por aldosterona, epinefrina o por enfermedad renal subyacente, se encuentra eventualmente limitado por la pérdida de líquidos secundaria a la natriuresis presiva^{63,64}. En la Figura 8-8, la curva de natriuresis presiva está desplazada a la derecha en los pacientes hipertensivos; esto es, se mantiene el balance de Na^+ , pero con una presión sistémica superior a la normal para vencer, por ejemplo, el efecto de retención de Na^+ de la aldosterona.

La natriuresis presiva también puede limitar la excreción de Na^+ cuando se reduce la

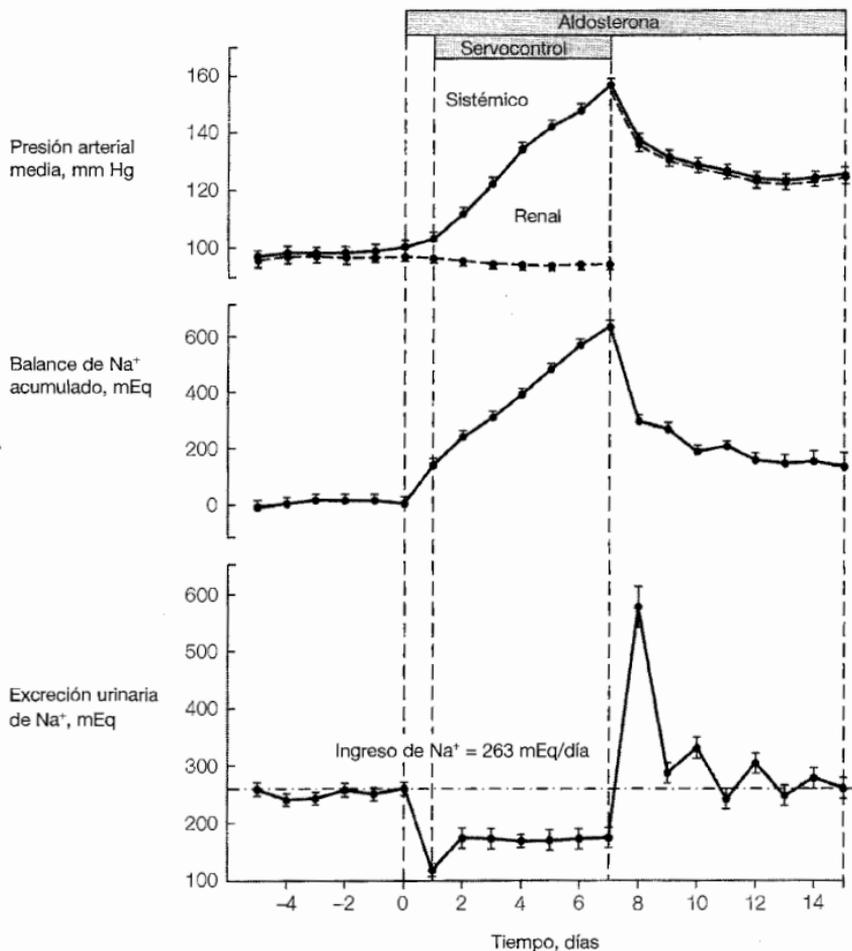


Figura 8-9. Efecto de la administración de aldosterona y de una dieta elevada en Na⁺ sobre la presión arterial media, el balance acumulado de Na⁺ y la excreción urinaria de Na⁺ en perros. Si la presión de perfusión renal se mantiene constante por el uso de un pinzamiento aórtico suprarrenal, la excreción de Na⁺ permanece en niveles bajos y no se producen escapes de aldosterona. El resultado neto es la retención progresiva de Na⁺ y una marcada elevación en la presión sanguínea sistémica. Sin embargo, cuando se libera el pinzamiento y se eleva la presión de perfusión renal, se produce una diuresis espontánea, provocando una vuelta a niveles normales del balance de Na⁺ y una hipotensión mucho menos severa. (De Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ, Hypertension 6(suppl 1):1-183, 1984. Con autorización de la American Heart Association, Inc.)

presión de perfusión renal debido a la depleción de volumen secundaria, por ejemplo, a tratamiento diurético⁶⁵. El efecto de retención de sodio, en este caso, normalmente está mediado por la angiotensina II y la norepinefrina, como se ha descrito anteriormente. Sin embargo, si se bloquean ambos sistemas, se produce la retención de sodio incluso con la caída de la presión sanguínea (véase Fig. 15-1)⁷⁶. Esta caída de la presión sanguínea, que

puede potenciar la reabsorción de Na^+ por natriuresis presiva, se debe a la ausencia de vasoconstricción mediada por la angiotensina II y la norepinefrina, que mantienen la presión sanguínea en sujetos hipovolémicos.

Sistema nervioso simpático. La natriuresis presiva también puede explicar los efectos variables del bloqueo simpático sobre el manejo renal del Na^+ . Como se ha descrito previamente, el aumento de la actividad simpática incrementa la presión sanguínea sistémica y potencia la reabsorción proximal de Na^+ ^{26,31,32}. El efecto neto sobre la excreción de Na^+ no es predecible, no obstante, pues la elevación de la presión de perfusión renal tiende a contrarrestar el efecto tubular directo⁷⁷. En la depleción de volumen eficaz, por ejemplo, el aumento del tono adrenérgico incrementa de forma adecuada la presión sanguínea sistémica; esto también favorecería la pérdida inapropiada de Na^+ por la orina si no fuera por el incremento simultáneo de la reabsorción de Na^+ ⁷⁷.

La interacción entre los efectos presivos y reabsortivos del sistema nervioso simpático también puede ilustrarse por la respuesta al agente simpaticolítico guanetidina (un fármaco antihipertensivo escasamente utilizado en la actualidad). Cuando se administra a dosis que no reducen la presión sistémica, la guanetidina puede inhibir la acción adrenérgica sobre el riñón, y causar el aumento de la excreción de Na^+ ³⁴. Sin embargo, cuando se usa la guanetidina para disminuir la presión sanguínea en pacientes hipertensos, el efecto hipotensor predomina y es probable que se produzca la retención de Na^+ ^{78,79}.

La evaluación del efecto simpático sobre la excreción de Na^+ se complica por la demostración de que el tono simpático puede regularse, en ocasiones, de forma independiente al de otros órganos. Este fenómeno parece estar mediado por los receptores de volumen del lado izquierdo del corazón, pues un aumento de la presión del lado izquierdo causa una *reducción del tono simpático renal*⁸⁰⁻⁸², incluso aunque pueda potenciar la actividad simpática total⁸².

La importancia potencial de este reflejo cardiorenal se ilustra por los siguientes experimentos en animales⁸². La inducción de una hemorragia hipotensora (que disminuye la presión del lado izquierdo) causa el descenso del flujo sanguíneo renal hasta el 90% y el cese de la excreción de orina, ambos efectos debidos en gran parte al descenso inducido por la hipotensión sobre la actividad simpática con vasoconstricción renal intensa secundaria. Por el contrario, una reducción similar de la presión sanguínea sistémica debido a un infarto agudo de miocardio (que aumenta las presiones del lado izquierdo) se asocia con una disminución de sólo el 25% en el flujo renal y con persistencia de una diuresis adecuada. Este relativo mantenimiento de la perfusión renal y del flujo de orina presumiblemente se debe en parte a la reducción del tono simpático renal, debido a la elevación de la presión intracardiaca del lado izquierdo. También es posible que el aumento de secreción del PNA contribuya a la relativa vasodilatación renal en este caso.

Aunque no se conoce la importancia de los receptores cardiacos del lado izquierdo en humanos⁸³, el reflejo cardiorenal puede explicar la observación clínica que demuestra que la necrosis tubular aguda postisquémica frecuentemente sigue a la hipotensión por sepsis, hemorragia o cirugía, pero es rara cuando la hipoperfusión renal se debe a insuficiencia cardíaca⁸⁴.

Concentración plasmática de Na^+ . La excreción urinaria de Na^+ también puede afectarse por la concentración plasmática de Na^+ , con tendencia a aumentar con la hiperna-

tremia y a disminuir en la hiponatremia⁸⁵⁻⁸⁷. Este efecto puede estar mediado por cambios de la carga filtrada de Na^+ (GFR multiplicado por la concentración plasmática de Na^+) y la tasa de reabsorción tubular. Estas respuestas pueden contemplarse como apropiadas desde el punto de vista del mantenimiento de la concentración plasmática de Na^+ . Aumentando la excreción de Na^+ en la hipernatremia, por ejemplo, disminuirá la concentración plasmática de Na^+ hasta valores normales.

Sin embargo, la *concentración plasmática de Na^+ no desempeña un papel importante en la regulación diaria de la excreción de Na^+* , pues se mantiene normalmente dentro de límites estrechos por la ADH y el mecanismo de la sed (véase Cap. 9). Así, incluso en pacientes hiponatémicos o hipernatémicos, el volumen circulante eficaz es un factor *determinante más importante* en la excreción de Na^+ que la concentración plasmática de Na^+ (véase «Regulación de volumen frente a osmorregulación», más adelante). Por ejemplo, el síndrome de secreción inadecuada de ADH se caracteriza por la retención de agua, con hiponatremia y expansión de volumen secundarias. Como consecuencia, esta patología se asocia inicialmente con un aumento de la excreción de Na^+ , aunque el incremento pueda ser algo menor que el que se produce con una expansión de volumen equivalente, pero en un paciente con concentración plasmática de Na^+ normal⁸⁸. De igual forma, la excreción urinaria de Na^+ se reduce en los pacientes hipernatémicos con depleción de volumen debida, por ejemplo, a ausencia de reposición de las pérdidas insensibles de agua por la piel y el tracto respiratorio (véase Cap. 24).

Resumen

Está claro que múltiples factores afectan la excreción renal de Na^+ y, por lo tanto, a la regulación del volumen circulante eficaz. Parece probable que la aldosterona y, posiblemente, el péptido natriurético auricular (o péptidos relacionados como la urodilatina) sean los responsables de las variaciones diarias de la excreción renal de Na^+ a través de sus respectivas capacidades para aumentar y disminuir la reabsorción en los túbulos colectores. Mientras que se reduce el aporte de Na^+ , por ejemplo, el descenso secundario del volumen potencia la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y reduce la secreción de PNA. El efecto neto es el aumento de la reabsorción de Na^+ en los túbulos colectores, que parece contrarrestar la disminución apropiada de la excreción de Na^+ en este caso. En una situación de hipovolemia más intensa, el descenso de la GFR y el aumento de la reabsorción de Na^+ proximal y en la rama ascendente delgada también contribuyen a la retención de Na^+ . Tanto la angiotensina II como la norepinefrina pueden contribuir a esta respuesta, de gran importancia clínica, pues la estimulación del transporte proximal también aumenta la reabsorción de bicarbonato y uratos (véase Cap. 3). Como consecuencia, la hipovolemia puede conducir al mantenimiento de una alcalosis metabólica (porque el exceso de bicarbonato no puede excretarse) y de hiperuricemia y gota, todo lo cual ocurre con frecuencia en pacientes en tratamiento diurético.

Esta secuencia se invierte con la expansión de volumen, pues el aumento de secreción de PNA y la reducción de aldosterona (Fig. 8-3) permiten la excreción del exceso de Na^+ disminuyendo la reabsorción tubular de Na^+ . Con hipervolemia más pronunciada

puede disminuir la reabsorción en el túbulo proximal, favoreciendo la secreción de uratos y la hipouricemia⁵⁹.

El fenómeno de la natriuresis presiva puede ser la defensa definitiva contra las alteraciones del volumen circulante eficaz^{53,64}. En sujetos normales, probablemente desempeña un papel poco importante, ya que los otros sistemas de regulación son suficientemente sensibles para mantener el balance de Na^+ sin grandes alteraciones del volumen extracelular o de la presión sanguínea⁶³. Sin embargo, si existe una anomalía en uno o más de dichos factores (como en la enfermedad renal o el exceso de angiotensina II o aldosterona), el grado de retención de Na^+ está limitado, pues la expansión de volumen incrementa la presión sanguínea, que aumenta entonces la excreción de Na^+ . Eventualmente, se restablece un nuevo equilibrio en el que el aporte y la excreción son equivalentes y la presión sanguínea es superior a la normal.

La reabsorción de sodio en el túbulo distal y en la rama ascendente *gruesa* del asa de Henle es principalmente flujo-dependiente y no se afecta por las hormonas involucradas en la regulación de volumen (véase Caps. 4 y 5). Como consecuencia, las alteraciones en el transporte en dichos segmentos habitualmente no influyen en la regulación de la excreción de Na^+ . Una excepción a esta regla general se produce en pacientes tratados con diuréticos de asa, como furosemida. La reducción de la reabsorción en el asa disminuye, en este caso, la llegada de líquido al túbulo distal, con un aumento de la tasa de reabsorción distal de Na^+ (y un aumento en la actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$, que devuelve el Na^+ absorbido a la circulación sistémica) (véase Fig. 5-1)⁸⁹⁻⁹¹. De forma similar, el bloqueo de la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal con diuréticos de tipo tiazidas aumenta el transporte retrógrado de Na^+ en el túbulo colector cortical, que también puede responder a las alteraciones del flujo⁹².

Estas adaptaciones compensatorias pueden ser importantes porque limitan la respuesta neta a los diuréticos. En la mayoría de los casos se consigue una diuresis adecuada. Sin embargo, el aumento de la reabsorción distal puede inducir la *resistencia a los diuréticos* en algunos pacientes, que requieren tratamientos combinados con diuréticos de asa y tipo tiazidas para inhibir el transporte en la nefrona a varios niveles (véase Cap. 15).

REGULACIÓN DE VOLUMEN FRENTE A OSMORREGULACIÓN

Este Capítulo ha tratado sobre los factores que intervienen en el mantenimiento del volumen circulante eficaz. Sin embargo, es importante advertir que estos mecanismos homeostáticos son muy diferentes a los involucrados en el mantenimiento de la osmolaridad del plasma (Tabla 8-4). La osmolaridad del plasma se determina por la tasa de solutos (principalmente sales de Na^+ y K^+) y agua, mientras que el volumen extracelular se determina por las *cantidades absolutas* de Na^+ y agua presentes (véase pág. 248). Unos cuantos ejemplos pueden ilustrar la diferencia entre estos parámetros:

- El ejercicio en días calurosos produce la pérdida de líquido diluido en forma de sudor. El efecto neto es un ascenso de la osmolaridad del plasma y de la concentración de Na^+ , pero una caída del volumen extracelular. Cambios similares pueden observarse

Tabla 8-4. Diferencias entre osmorregulación y regulación de volumen

| | Osmorregulación | Regulación de volumen |
|--------------------------|--|--|
| Lo que se detecta | Osmolalidad del plasma | Volumen circulante eficaz |
| Sensores | Osmorreceptores hipotalámicos | Seno carotídeo Arteriola aferente Aurícula |
| Efectores | Hormona antidiurética Sed | Sistema renina-angiotensina-aldosterona Sistema nervioso simpático Péptido natriurético atrial Natriuresis presiva Hormona antidiurética |
| Lo que se afecta | Excreción de agua y aporte de agua, a través del mecanismo de la sed | Excreción urinaria de sodio |

en pacientes con gastroenteritis viral, caracterizada por fiebre, diarrea profusa y disminución de la ingesta de líquidos.

- La infusión de salino isotónico produce la expansión del volumen, sin alteraciones de la osmolalidad del plasma.
- La administración de salino con la mitad de sodio que el plasma disminuirá la concentración plasmática de sodio por dilución y aumentará el volumen del líquido extracelular.

Los cambios en la osmolalidad del plasma, determinada principalmente por la concentración de Na^+ se perciben por los osmorreceptores del hipotálamo (véase Cap. 6). Estos receptores afectan tanto la ingesta de agua como a su excreción por el mecanismo de la sed y la liberación de ADH, respectivamente (Tabla 8-4). Esta última aumenta la osmolalidad urinaria y causa la retención de agua incrementando la permeabilidad de los túbulos colectores al agua. Ha de advertirse que la osmorregulación se consigue por *alteraciones en el balance del agua; el manejo del Na^+ no se ve afectado directamente, a menos que se produzcan cambios simultáneos en el volumen*. Aunque existe la tentación de aceptar que la regulación de la concentración plasmática de Na^+ tiene relación con el Na^+ , realmente se afectan el aporte y la excreción de agua.

La regulación de volumen, por otro lado, intenta mantener la perfusión tisular. En este proceso se encuentran involucrados diferentes sensores y efectores, pues se modifica principalmente la excreción urinaria de Na^+ , no la osmolalidad (Tabla 8-4). El único área principal de solapamiento es el estímulo de la hipovolemia sobre la liberación de ADH; la retención secundaria de agua ayudará a restaurar la normovolemia.

La independencia de los mecanismos de osmorregulación y regulación de volumen puede apreciarse volviendo a los ejemplos descritos anteriormente.

- El aumento de la osmolalidad del plasma tras la realización de ejercicio en un día cálido estimula tanto la liberación de ADH como la sed; el aumento secundario de la osmolalidad de la orina y la retención subsecuente de agua retornarán la con-

centración plasmática de Na^+ a la normalidad. Este sujeto también presenta depleción de volumen; como consecuencia, se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que causa la disminución de la excreción urinaria de Na^+ . El resultado neto es que la orina estará inicialmente concentrada conteniendo relativamente poco Na^+ .

- Similares alteraciones hormonales se producen en el paciente con gastroenteritis. Sin embargo, el grado de depleción de volumen extracelular probablemente sea mayor como consecuencia de las pérdidas de sal por la diarrea.
- La liberación de ADH y la sed no se alteran por la infusión de salino isotónico, pues no se modifica la osmolalidad del plasma. En este caso, sólo se activa la regulación de volumen, pues la expansión asociada de volumen disminuye la liberación de aldosterona y aumenta la de PNA. El efecto neto es la excreción del exceso de agua y Na^+ mediante una orina relativamente isosmótica.
- El salino medio isotónico causa hipoosmolalidad y expansión de volumen. Así, se reduce la liberación de ADH y renina y se potencia la secreción de PNA, lo que permite la excreción del exceso de ClNa en un líquido adecuadamente diluido.

Así, la persona que realiza ejercicio en un día caluroso se deshidrata con una pequeña depleción de volumen, el paciente con gastroenteritis también se deshidrata con mayor grado de depleción de volumen, y el paciente con diarrea que mantiene concentraciones normales de Na^+ presenta depleción de volumen pero no deshidratación.

Deshidratación frente a depleción de volumen

Las observaciones previas permiten la comprensión de la diferencia entre dos términos que a menudo se emplean como sinónimos, pero que realmente se refieren a diferentes fenómenos: deshidratación y depleción de volumen (también denominada hipovolemia)⁹³. La *deshidratación* se refiere a la pérdida de agua que provoca la elevación de la concentración plasmática de sodio y el déficit de agua intracelular como consecuencia del desplazamiento osmótico de agua desde las células hacia el líquido extracelular. Por el contrario, la *depleción de volumen* se refiere al descenso del volumen extracelular como consecuencia de las pérdidas de sodio y agua. Puede producirse por las pérdidas de agua y sal (como vómitos, diarrea, diuréticos, hemorragia o secuestro por tercer espacio) o sólo por pérdida de agua (p. ej., deshidratación).

PROBLEMAS

8-1. ¿En qué sentido se alteran el volumen plasmático, el volumen de líquido extracelular total, el volumen circulante eficaz y la excreción urinaria de Na^+ en las siguientes condiciones?

- a) Un infarto agudo de miocardio con descenso del gasto cardíaco
- b) Una dieta rica en Na^+
- c) La retención de agua ingerida debida a secreción inadecuada de ADH

8-2. ¿Qué efecto se esperaría de la administración de diuréticos (que aumentan las pérdidas de ClNa y de agua por la orina) sobre la secreción de renina? Los diuréticos empleados en el tratamiento de la hipertensión ¿influiría dicho efecto sobre la secreción de renina en el grado de disminución de la presión arterial?

8-3. Asumiendo que la función renal es normal y que no existe obstrucción en el flujo sanguíneo renal ¿cuál de los siguientes ofrece la valoración más precisa del volumen circulante eficaz?

- a) Gasto cardiaco
- b) Volumen plasmático
- c) Presión sanguínea sistémica
- d) Excreción urinaria de Na⁺

8-4. En un paciente estable que toma crónicamente diuréticos por hipertensión, ¿qué relación existirá entre el aporte de Na⁺ y la excreción urinaria de Na⁺?

8-5. ¿Qué efecto tendrá cada uno de los siguientes sobre la secreción de aldosterona, PNA y ADH y sobre la osmolalidad de la orina y la excreción de Na⁺?

- a) La infusión de una solución de salino isotónico
- b) La ingesta de 1000 ml de agua, que normalmente se excreta rápidamente, de forma que existe escasa alteración en el volumen extracelular.
- c) La ingesta de patatas fritas (muy saladas) mientras no se toma agua
- d) Una infusión de salino medio isotónico

BIBLIOGRAFÍA

1. Epstein FH, Goodyer AN, Laurason FD, Relman AS. Studies of the antidiuresis of quiet standing: The importance of changes in plasma volume and glomerular filtration rate. *J Clin Invest* 30:62, 1951.
2. Schrier RW. An odyssey into the milieu intérieur: Pondering the enigmas. *J Am Soc Nephrol* 2:1549, 1992.
3. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 319:1065,1127, 1988.
4. Epstein FH, Post RS, McDowell M. The effect of an arteriovenous fistula on renal hemodynamics and electrolyte excretion. *J Clin Invest* 32:233, 1953.
5. Lieberman FL, Reynolds TB. Plasma volume in cirrhosis of the liver: Its relation to portal hypertension, ascites, and renal failure. *J Clin Invest* 46:1297, 1967.
6. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 32:1025, 1953.
7. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 94:198, 1981.
8. Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, et al. Estimated central blood volume in cirrhosis: Relationship to sympathetic nervous activity, β -adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* 16:1163, 1992.
9. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Campos J, et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 26:72, 1984.
10. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: A prospective study. *Ann Intern Med* 89:47, 1978.
11. Strauss MB, Lamdin E, Smith WP, Bleifer DJ. Surfeit and deficit of sodium: A kinetic concept of sodium excretion. *Arch Intern Med* 102:527, 1958.
12. Walser M. Phenomenological analysis of renal regulation of sodium and potassium balance. *Kidney Int* 27:837, 1985.
13. Bonventre JV, Leaf A. Sodium homeostasis: Steady states without a set point. *Kidney Int* 21:880, 1982.
14. Simpson FO. Sodium intake, body sodium, and sodium excretion. *Lancet* 2:25, 1988.
15. Sagnella GA, Markandu ND, Buckley MG, et al. Hormonal responses to gradual changes in dietary sodium intake in humans. *Am J Physiol* 256:R1171, 1989.
16. Rabelink TJ, Koomans HA, Hené RJ, Dorhout Mees EJ. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int* 38:942, 1990.
17. Skorecki KL, Brenner BM. Body fluid homeostasis in man. *Am J Med* 70:77, 1981.

18. Kimani JK. Elastin and mechanoreceptor mechanisms with special reference to the mammalian carotid sinus. *Ciba Found Symp* 192:215, 1995.
19. Epstein M. Cardiovascular and renal effects of head-out water immersion in man. *Circ Res* 39:619, 1976.
20. Epstein M, Loutzenhemier R, Friedland E, et al. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *J Clin Invest* 79:738, 1987.
21. Epstein M, Pins DS, Schneider N, Levinson R. Determinants of deranged sodium and water homeostasis in decompensated cirrhosis. *J Lab Clin Med* 87:822, 1976.
22. Peterson TV, Jones CE. Renal responses of the cardiac-denervated nonhuman primate to blood volume expansion. *Circ Res* 53:24, 1983.
23. Peterson TV, Chase NL, Gray DK. Renal effects of volume expansion in the renal-denervated nonhuman primate. *Am J Physiol* 247:H960, 1984.
24. Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". *Hypertension* 6(suppl 1):1-183, 1984.
25. Gonzalez-Campoy JM, Romero JC, Knox FG. Escape from the sodium-retaining effects of mineralcorticoids: Role of ANF and intrarenal hormone systems. *Kidney Int* 35:767, 1989.
26. DiBona GF. Renal neural activity in hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 25:841, 1984.
27. Frye RL, Braunwald E. Studies of Starling's law of the heart. I. The circulatory response to acute hypervolemia and its modification by ganglionic blockade. *J Clin Invest* 39:1043, 1960.
28. Freis ED, Stanton JR, Finnerty FA Jr, et al. The collapse produced by venous congestion of the extremities or by venesection following certain hypotensive agents. *J Clin Invest* 30:435, 1951.
29. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 31:1402, 1987.
30. Gordon RD, Kuchel O, Liddle GW, Island DP. Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. *J Clin Invest* 46:599, 1967.
31. Osborn JL, Holdaas H, Thames MD, DiBona GF. Renal adrenoreceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog. *Circ Res* 53:298, 1983.
32. Gill JR Jr, Casper AGT. Role of the sympathetic nervous system in the renal response to hemorrhage. *J Clin Invest* 48:915, 1969.
33. Wilcox CS, Puritz R, Lightman SL, et al. Plasma volume regulation in patients with progressive autonomic failure during changes in salt intake or posture. *J Lab Clin Med* 104:331, 1984.
34. Gill JR Jr, Mason DT, Bartter FC. Adrenergic nervous systems in sodium metabolism: Effects of guanethidine and sodium-retaining steroids in normal man. *J Clin Invest* 43:177, 1964.
35. Cogan MG. Angiotensin II: A potent controller of sodium transport in the early proximal tubule. *Hypertension* 15:451, 1990.
36. Seidelin PH, McMurray JJ, Struthers AD. Mechanisms of the antinatriuretic action of physiological doses of angiotensin II in man. *Clin Sci* 76:653, 1989.
37. Watkins L Jr, Burton JA, Haber E, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in congestive failure in conscious dogs. *J Clin Invest* 57:1606, 1976.
38. Schroeder ET, Anderson JH, Goldman SH, Streeten DHP. Effect of blockade of angiotensin II on blood pressure, renin and aldosterone in cirrhosis. *Kidney Int* 9:511, 1976.
39. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 63:645, 1981.
40. Schunkert H, Ingelfinger JR, Hirsch AT, et al. Evidence for tissue specific activation of renal angiotensinogen mRNA expression in chronic stable experimental heart failure. *J Clin Invest* 90:1523, 1992.
41. Lindheimer MD, Lalone RC, Levinsky NG. Evidence that an acute increase in glomerular filtration has little effect on sodium excretion in the dog unless extracellular volume is expanded. *J Clin Invest* 46:256, 1974.
42. Bricker NS, Fine LG, Kaplan M, et al. "Magnification phenomenon" in chronic renal disease. *N Engl J Med* 299:1287, 1978.

43. Wright FS. Flow-dependent transport processes: Filtration, absorption, secretion. *Am J Physiol* 243:F1, 1982.
44. Gregor R, Velazquez H. The cortical thick ascending limb and early distal convoluted tubule in the urine concentrating mechanism. *Kidney Int* 31:590, 1987.
45. Stein JH, Osgood RW, Boonjarern S, et al. Segmental sodium reabsorption in rats with mild and severe volume depletion. *Am J Physiol* 227:351, 1974.
46. Weiner MW, Weinman EJ, Kashgarian M, Hayslett JP. Accelerated reabsorption in the proximal tubule produced by volume depletion. *J Clin Invest* 50:1379, 1971.
47. Moe OW, Tejedor A, Levi M, et al. Dietary NaCl modulates Na⁺-H⁺ antiporter activity in renal cortical apical membrane vesicles. *Am J Physiol* 260:F130, 1991.
48. Faubert PF, Chou S-Y, Porush JG, et al. Papillary plasma flow and tissue osmolality in chronic caval dogs. *Am J Physiol* 242:F370, 1982.
49. Cowley AW. Role of the renal medulla in volume and arterial pressure regulation. *Am J Physiol* 273:R1, 1997.
50. Osgood RW, Reineck HJ, Stein JH. Further studies on segmental sodium transport in the rat kidney during expansion of the extracellular fluid volume. *J Clin Invest* 62:311, 1978.
51. Dirks JH, Cirksena WJ, Berliner RW. The effect of saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule of the dog. *J Clin Invest* 44:1160, 1965.
52. Knox FG, Burnett JC Jr, Kohan DE, et al. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids. *Kidney Int* 17:263, 1980.
53. Hansell P, Fasching A. The effect of dopamine receptor blockade on natriuresis is dependent on the degree of hypovolemia. *Kidney Int* 93:253, 1991.
54. Seri I, Cone BC, Gullans SR, et al. Influence of Na⁺ intake on dopamine-induced inhibition of renal cortical Na⁺-K⁺-ATPase. *Am J Physiol* 258:F52, 1990.
55. Homcy C, Gaivin R, Zisfein J, Graham RM. Snack-induced release of atrial natriuretic peptide (letter). *N Engl J Med* 313:1484, 1984.
56. de Zeeuw D, Janssen WMT, de Jong PE. Atrial natriuretic factor: Its (patho)physiological significance in humans. *Kidney Int* 41:1115, 1992.
57. Goetz KL. Evidence that atriopeptin is not a physiological regulatory of sodium excretion. *Hypertension* 15:9, 1990.
58. Steele TH, Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am J Med* 47:564, 1969.
59. Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 301:528, 1979.
60. Rosenbaum JD, Papper S, Ashley MM. Variations in renal excretion of sodium independent of change in adrenocortical hormone dosage in patients with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 15:1549, 1955.
61. Yokota N, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML, de Bold AJ. Atrial natriuretic factor contributes to mineralocorticoid escape phenomenon. Evidence for a guanylate cyclase-mediated pathway. *J Clin Invest* 94:1938, 1994.
62. Field LJ, Veress PT, Steinhilper ME, et al. Kidney function in ANF-transgenic mice: Effect of blood volume expanders. *Am J Physiol* 260:R1, 1991.
63. Guyton AC. Blood pressure control—Special role of the kidneys and body fluids. *Science* 252:1813, 1991.
64. Hall JE, Mizelle L, Hildebrandt DA, Brands MW. Abnormal pressure natriuresis. A cause or consequence of hypertension. *Hypertension* 15:547, 1990.
65. Mizelle HL, Montani J-P, Hester RL, et al. Role of pressure natriuresis in long-term control of renal electrolyte excretion. *Hypertension* 22:102, 1993.
66. Roman RJ. Pressure-diuresis in volume expanded rats. Tubular reabsorption in superficial and deep nephrons. *Hypertension* 12:177, 1988.
67. Kinoshita Y, Knox FG. Role of prostaglandins in proximal tubular sodium reabsorption: Response to elevated renal interstitial hydrostatic pressure. *Circ Res* 64:1013, 1989.
68. Granger JP. Pressure natriuresis: Role of renal interstitial hydrostatic pressure. *Hypertension* 19(suppl 1):1-9, 1992.

69. Carmines PK, Bell PD, Roman RJ, et al. Prostaglandins in the sodium excretory response to altered renal arterial pressure in dogs. *Am J Physiol* 248:F8, 1985.
70. Salom HG, Lahera V, Miranda-Guardiola F, Romero JC. Blockade of pressure natriuresis induced by inhibition of renal synthesis of nitric oxide in dogs. *Am J Physiol* 262:F718, 1992.
71. Guarasci G, Line RL. Pressure-natriuresis following acute and chronic inhibition of nitric oxide synthase in rats. *Am J Physiol* 270:R469, 1996.
72. Levy M. Effects of acute volume expansion and altered hemodynamics on renal tubular function in chronic caval dogs. *J Clin Invest* 51:922, 1972.
73. Wilcox CS, Welch WJ. TGF and nitric oxide: Effects of salt intake and salt-sensitive hypertension. *Kidney Int* (suppl 55):S9, 1996.
74. Capuccio FP, Markandu ND, Buckley MG, et al. Changes in the plasma levels of atrial natriuretic peptides during mineralocorticoid escape in man. *Clin Sci* 72:531, 1987.
75. Ballerman BJ, Bloch KD, Seidman JG, Brenner BM. Atrial natriuretic peptide transcription, secretion, and glomerular receptor activity during mineralocorticoid escape in the rat. *J Clin Invest* 78:840, 1986.
76. Wilcox CS, Guzman NJ, Mitch WE, et al. Na^+ , K^+ , and BP homeostasis in man during furosemide: Effects of parazosin and captopril. *Kidney Int* 31:135, 1987.
77. Ehmke, Persson PB, Seyfarth M, Kirchheim HR. Neurogenic control of pressure natriuresis in conscious dogs. *Am J Physiol* 259:F466, 1990.
78. Dustan H, Tarazi RC, Bravo EL. Dependence of arterial pressure on intravascular volume in treated hypertensive patients. *N Engl J Med* 286:861, 1972.
79. Smith AJ. Fluid retention produced by guanethidine: Changes in body exchangeable sodium, blood volume, and creatinine clearance. *Circulation* 31:490, 1965.
80. Thames MD, Abboud FM. Reflex inhibition of renal sympathetic nerve activity during myocardial ischemia mediated by left ventricular receptors with vagal afferents in dogs. *J Clin Invest* 63:395, 1979.
81. Thames MD, Miller BD, Abboud FM. Baroreflex regulation of renal nerve activity during volume expansion. *Am J Physiol* 243:H810, 1982.
82. Gorfinkel HJ, Szidon JP, Hirsch LJ, Fishman AP. Renal performance in experimental cardiogenic shock. *Am J Physiol* 222:1260, 1972.
83. Cornish KG, Gilmore JP. Increased left atrial pressure does not alter renal function in the conscious primate. *Am J Physiol* 243:R119, 1982.
84. Schrier RW. Acute renal failure. *Kidney Int* 15:205, 1979.
85. Metzler CH, Thrasher TN, Keil LC, Ramsay DJ. Endocrine mechanisms regulating sodium excretion during water deprivation in dogs. *Am J Physiol* 251:R560, 1986.
86. Langberg H, Hartmann A, Ostensen J, et al. Hypernatremia inhibits NaHCO_3 reabsorption and associated NaCl reabsorption in dogs. *Kidney Int* 29:820, 1986.
87. Schrier RW, de Wardener HE. Tubular reabsorption of sodium ion: Influence of factors other than aldosterone and glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 285:1231, 1971.
88. Schrier RW, Fein RL, McNeil JS, Cirksena WJ. Influence of interstitial fluid volume expansion and plasma sodium concentration on the natriuretic response to volume expansion in dogs. *Clin Sci* 36:371, 1969.
89. Scherzer P, Wald H, Popovtzer MM. Enhanced glomerular filtration and Na^+ - K^+ -ATPase with furosemide administration. *Am J Physiol* 252:F910, 1987.
90. Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giebisch G. Tubular action of diuretics: Distal effects on electrolyte transport and acidification. *Kidney Int* 28:477, 1985.
91. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 36:682, 1989.
92. Garg LC, Narang N. Effects of hydrochlorothiazide on Na^+ - K^+ -ATPase activity along the rat nephron. *Kidney Int* 31:918, 1985.
93. Mange K, Matsuura D, Cizman B, et al. Language guiding therapy: The case of dehydration versus volume depletion. *Ann Intern Med* 127:848, 1997.

Regulación de la osmolalidad plasmática

Tanto la hipoosmolalidad como la hiperosmolalidad pueden producir síntomas neurológicos graves y la muerte, como consecuencia principalmente del desplazamiento de agua hacia y desde el cerebro, respectivamente (véanse Caps. 23 y 24)¹⁻⁵. Para evitar que esto ocurra, la osmolalidad del plasma (P_{osm}), que se determina fundamentalmente por la concentración plasmática de Na^+ (véase Cap. 7), se mantiene normalmente dentro de estrechos límites debido a las variaciones en el *aporte* y la *excreción de agua*. El sistema de regulación está gobernado por los osmorreceptores del hipotálamo, que influyen tanto en el mecanismo de la sed como en la secreción de la hormona antidiurética (ADH).

Aunque puede parecer que la regulación de la concentración plasmática de Na^+ debe tener relación con el *balance del Na^+* , la osmorregulación está mediada casi completamente por las alteraciones en el balance hídrico. De este modo, los mecanismos de la osmorregulación (ADH y sed, que afectan a la excreción y al aporte de agua) son muy diferentes a los que intervienen en la regulación de volumen (el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el péptido natriurético auricular, que afectan a la excreción de Na^+) (véase Tabla 8-4). En este Capítulo se describen las fuentes para el aporte de agua, las localizaciones de las pérdidas corporales de la misma, y el papel de la ADH, la sed y la excreción renal de agua en el mantenimiento de la P_{osm} .

BALANCE HÍDRICO

Pérdidas obligatorias de agua

En una situación de equilibrio, el aporte de agua (incluyendo la generada por el metabolismo endógeno) debe ser equivalente a las pérdidas de agua (Tabla 9-1). La mayoría de las pérdidas de agua está constituida por las pérdidas obligatorias a través de la orina y las heces, y por la evaporación, a través de las superficies húmedas de la piel y el tracto respiratorio. Las pérdidas por evaporación desempeñan un papel importante en la ter-

morregulación; el calor requerido para la evaporación, 0,58 kcal/1,0 ml de agua, normalmente representa el 20%-25% de las pérdidas corporales por calor, y el resto se produce por radiación y convección⁶. El efecto neto es la eliminación del calor producido por el metabolismo corporal, y se evita así el desarrollo de hipertermia.

En contraste con estas pérdidas *insensibles*, el sudor puede denominarse como pérdidas *sensibles*. El sudor es un fluido hipotónico (la concentración de Na⁺ equivale a 30-65 mEq/L) secretado por las glándulas sudoríparas de la piel. También contribuye a la termorregulación, pues la secreción y la consiguiente evaporación del sudor contribuyen a la pérdida de calor corporal. En situación basal, la producción de sudor es baja, pero puede incrementarse notablemente en presencia de altas temperaturas en el exterior o cuando la producción endógena de calor aumenta como con el ejercicio, la fiebre o el hipertiroidismo⁶. Por ejemplo, un sujeto realizando ejercicio en un clima caliente y seco puede llegar a perder 1.500 ml/h en forma de sudor⁷.

Las pérdidas obligadas de agua se relacionan directamente con la excreción de solutos. Si un individuo tiene que excretar 800 mosmol de solutos al día (en su mayoría sales de Na⁺, K⁺ y urea) para permanecer en situación de equilibrio, y la U_{osm} máxima es de 1.200 mosmol/kg, entonces la excreción de los 800 mosmol necesitará de un volumen urinario mínimo de 670 ml/día.

Normalmente sólo se pierden pequeñas cantidades de agua a través de las heces, con un promedio de 100 a 200 ml/día. Sin embargo, las pérdidas gastrointestinales aumentan en un porcentaje variable en los pacientes con vómitos o diarrea. El efecto de estas pérdidas en la concentración plasmática de Na⁺ depende de la suma de las concentraciones de Na⁺ y K⁺ en el líquido perdido (véase «Medida de la excreción renal de agua», más adelante).

Aporte de agua

Para mantener el equilibrio hídrico, debe ingerirse (o generarse) agua para reemplazar dichas pérdidas (Tabla 9-1). El aporte neto de agua procede de tres fuentes: (1) agua

Tabla 9-1. Balance hídrico diario característico en un sujeto normal^a

| Fuente | Aporte de agua, ml/día | | Fuente | Pérdidas de agua, ml/día | |
|-----------------------------|------------------------|-------------|---------------------|--------------------------|-------------|
| | Obligatorio | Electivo | | Obligatorias | Efectivas |
| Agua ingerida | 400 | 1000 | Orina | 500 | 1000 |
| Agua contenida en alimentos | 850 | | Piel | 500 | |
| Agua de la oxidación | 350 | | Tracto respiratorio | 400 | |
| | | | Heces | 200 | |
| Total | 1600 | 1000 | | 1600 | 1000 |

^a Estos valores consideran una tasa muy baja de producción de sudor. Cuando el ejercicio y/o el clima cálido estimula la producción de sudor, las pérdidas de agua a través de la piel pueden incrementarse intensamente, llegando a superar en ocasiones los 5 l/día. En este caso, el aumento secundario de la osmolalidad del plasma potencia la sed, causando un aumento apropiado del aporte de agua.

ingerida, (2) agua contenida en los alimentos (por ejemplo, la carne consta en un 70% de agua y ciertas frutas y verduras son agua casi en el 100% y (3) el agua que se produce por la oxidación de carbohidratos, proteínas y grasas. Si las dos últimas fuentes representan unos 1.200 ml/día, y la pérdida obligada de agua (por la piel, por el tracto gastrointestinal y por la orina) es de 1.600 ml/día, deben ingerirse al menos 400 ml para mantener el equilibrio. Los humanos bebemos más de esos requerimientos mínimos por razones sociales y culturales, y el agua extra se elimina por la orina.

REGULACIÓN DE LA OSMOLALIDAD PLASMÁTICA

La osmolalidad normal del plasma (P_{osm}) es de 275 mOsmol/kg a 290 mOsmol/kg. Generalmente se mantiene dentro de límites estrechos, mientras que variaciones de sólo el 1%-2% inician los mecanismos para retornar la P_{osm} a la normalidad. Dichas alteraciones de la osmolalidad son percibidas por los receptores celulares del hipotálamo que afectan a la ingestión de agua (a través de la sed) y la excreción de agua (a través de la ADH, que aumenta la reabsorción de agua en los túbulos colectores)*.

En cuanto al equilibrio hídrico, una sobrecarga de agua disminuye la P_{osm} , y la pérdida de agua (con el ejercicio o en un día caluroso) aumenta la P_{osm} . En ambas situaciones, se produce una alteración paralela en la concentración plasmática de Na^+ . Estas alteraciones del equilibrio hídrico deben diferenciarse de las condiciones de pérdida *isosmótica* de líquidos (como en la hemorragia o en algunos casos de diarrea), en los que se pierden proporcionalmente tanto solutos como agua, sin causar directamente cambios en la concentración plasmática de Na^+ .

El organismo responde a la sobrecarga de agua con la supresión de ADH, produciendo una disminución de la reabsorción de agua en los túbulos colectores y la excreción del exceso de agua. El pico máximo de diuresis se retrasa durante 90 a 120 minutos, el tiempo necesario para que el metabolismo de la ADH circulante previamente. Como se explicará más adelante, los riñones pueden excretar hasta 10 L a 20 L/día, por encima de cualquier nivel normal de ingesta de agua. *Por lo tanto, la retención de agua causante de hipoosmolalidad e hiponatremia se produce, con raras excepciones, sólo en pacientes con un defecto en la excreción renal de agua (véase Cap. 23).*

La corrección de un déficit de agua (hiperosmolalidad) requiere la ingesta y la retención de agua exógena. Esto se consigue mediante el aumento de la sed y la liberación de ADH, que se inducen por la elevación de la P_{osm} . Como contraste a la respuesta a la hipoosmolalidad, en la que la excreción renal de agua cobra gran importancia, *la sed es la principal defensa frente a la hiperosmolalidad y la hipernatremia.* Aunque el riñón puede minimizar la excreción de agua a través del efecto de la ADH, un déficit de agua sólo puede corregirse mediante el aumento del aporte de agua.

Un ejemplo de la eficacia del mecanismo de la sed se observa en los pacientes con diabetes insípida central completa, quienes, debido a la escasa o nula secreción de ADH, pueden excretar más de 10 L de orina al día. A pesar de ello, la P_{osm} permanece

* La fisiología de la liberación y las acciones de la ADH se comentan con detalle en el Capítulo 8.

próxima a la normalidad, debido a que el mecanismo de la sed aumenta la ingesta de agua para igualar las pérdidas. Así, *la hipernatremia sintomática generalmente no se produce en pacientes con mecanismo de la sed conservado y con acceso al agua* (véase Cap. 24).

La excreción de una sobrecarga de agua generalmente se produce de forma tan rápida que existe escasa alteración en el volumen y no se activan los mecanismos de regulación del mismo. Sin embargo, existen situaciones en las que ambos sistemas, regulación de volumen y osmorregulatorio, se ponen en marcha. Por ejemplo, la ingesta de ClNa sin agua (como en grandes cantidades de patatas fritas) causa una elevación de la P_{osm} , y debido al aumento de los depósitos extracelulares de Na^+ , una expansión del volumen circulante eficaz. Esto último promueve la excreción renal del exceso de Na^+ a través de una respuesta mediada, al menos en parte, por la reducción en la liberación de aldosterona y el aumento del péptido natriurético auricular (PNA). También se estimula la secreción de ADH y la sed (por el aumento de la P_{osm}); el incremento posterior de la ingesta de agua disminuye la P_{osm} hasta la normalidad y también causa expansión de volumen, lo que potencia así la excreción renal de Na^+ . El resultado final consiste en la alta osmolalidad de la orina con una concentración relativamente elevada de Na^+ , una composición que es similar a la del aporte neto.

En comparación, la infusión de salino isotónico causa expansión de volumen pero no altera la P_{osm} . Como consecuencia, la liberación de ADH y la sed no se ven directamente afectadas, y se recupera la situación de equilibrio mediante los mecanismos reguladores de volumen.

EXCRECIÓN Y REABSORCIÓN RENAL DE AGUA

En el riñón, la mayor parte del agua filtrada se absorbe pasivamente en el túbulo proximal y la rama descendente del asa de Henle por el gradiente osmótico creado por el transporte de ClNa (véanse Caps. 3 y 4). Esto contribuye a mantener el volumen del líquido extracelular. Además, el riñón contribuye a la estabilidad de la P_{osm} mediante la excreción o reabsorción de agua sin solutos. Esta función está mediada principalmente por la presencia de ADH [conservación de agua, elevada osmolalidad de la orina (U_{osm})] o ausencia de la misma (excreción de agua, baja U_{osm}). En los adultos normales, la U_{osm} puede variar desde un mínimo de 40 mOsmol/kg-100 mOsmol/kg hasta un máximo de 900 mOsmol/kg-1.400 mOsmol/kg^{9*}.

La importancia cuantitativa de la ADH para la excreción de agua se representa en la Tabla 9-2. En un sujeto que excrete 800 mOsmol de solutos al día, el volumen urinario puede variar 15 veces, dependiendo de la disponibilidad de ADH. En ausencia de ADH, por ejemplo, la U_{osm} mínima puede ser de 80 mOsmol/kg, lo que causa la excreción de 800 mOsmol de solutos en 10 litros de agua. En un sujeto normal, raras veces se alcanza este grado de poliuria y se produce sólo tras una sobrecarga masiva de agua. Más

* La capacidad de concentración suele fallar con la edad, y así la máxima U_{osm} en el paciente anciano puede alcanzar sólo 500-700 mOsmol/kg.^{9,10} La razón por la que esto se produce aún no se conoce.

Tabla 9-2. Efecto de la ADH en el volumen urinario en un sujeto que excreta 800 mOsmol de solutos por día

| ADH | U_{osm} , mOsmol/kg | Volumen urinario, L/día |
|-----|-----------------------|-------------------------|
| 0 | 80 | 10 |
| ++ | 400 | 2 |
| +++ | 1200 | 0,67 |

frecuentemente, existe una moderada cantidad de ADH presente, y la U_{osm} suele encontrarse entre los extremos de 80 mOsmol/kg (ausencia de ADH) y 1.200 mOsmol/kg (ADH máxima.) Si este individuo tiene que excretar 2.000 ml de agua para permanecer en equilibrio hídrico, la U_{osm} media debería corresponder a 400 mOsm/kg, o lo que es lo mismo, 800 mOsmol de solutos en 2.000 ml. Esto requeriría un efecto submáximo de ADH.

La eliminación urinaria también se ve afectada por la excreción de solutos, que es equivalente al aporte neto de solutos en la situación de equilibrio. Esto es especialmente importante en las alteraciones en las que la tasa de secreción de ADH es relativamente constante (Fig. 9-1). En un paciente con diabetes insípida completa, por ejemplo, existe poca o nula cantidad de ADH y la U_{osm} máxima puede ser de sólo 80 mOsmol/kg. En este caso, el volumen urinario diario será de 10 litros si se excretan 800 mOsmol de solutos, pero sólo de 5 litros si se excretan 400 mOsmol de solutos (400 mOsmol de solutos a 80 mOsmol/kg equivalen a 5 litros de orina). De este modo, una forma de tratamiento consistiría en restringir el aporte de sodio y proteínas (que se metabolizan en urea); una reducción posterior de la excreción de solutos limitaría entonces el grado de poliuria. Las modificaciones de la dieta pueden ser especialmente importantes en los pacientes con diabetes insípida nefrogénica, que son resistentes a la acción de la ADH y por lo tanto, no responden a la administración de la hormona (véase Cap. 24).

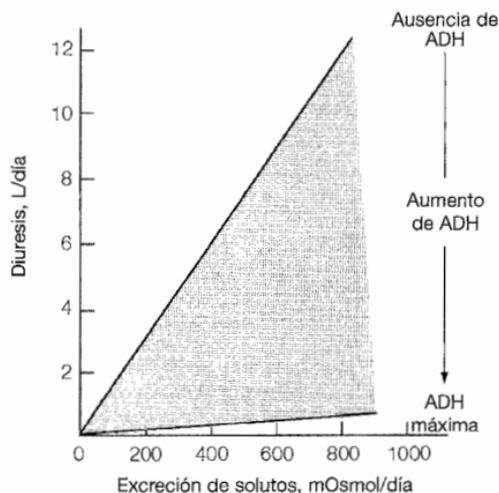


Fig. 9-1. Efectos de la ADH y la excreción de solutos en la excreción de agua. Se asume que la U_{osm} es de 70 mOsmol/kg en ausencia de ADH y de 1.400 mOsmol/kg con el efecto máximo de ADH.

Medida de la excreción renal de agua

Este simple ejemplo acerca del efecto de la excreción de solutos demuestra que la excreción de agua puede variar ampliamente sin cambios en la U_{osm} . Así, la U_{osm} que refleja la capacidad del riñón para diluir o concentrar la orina, no estima de forma precisa la capacidad cuantitativa de excretar o retener agua.

Para medir la cantidad de agua libre de solutos que el riñón puede excretar por unidad de tiempo, se puede calcular el aclaramiento de agua libre, C_{H_2O} . Si la orina es hipoosmótica con respecto al plasma, el volumen total de orina (V , en mililitros por minuto o litros por día) puede entenderse como formado por dos componentes: uno que contiene todos los solutos urinarios en una solución isosmótica con el plasma (el aclaramiento osmolar, o C_{osm}); y otro que contiene el agua libre de solutos que diluye la orina (el aclaramiento de agua libre) (Fig. 9-2a)¹¹:

$$V = C_{osm} + C_{H_2O} \quad (9-1)$$

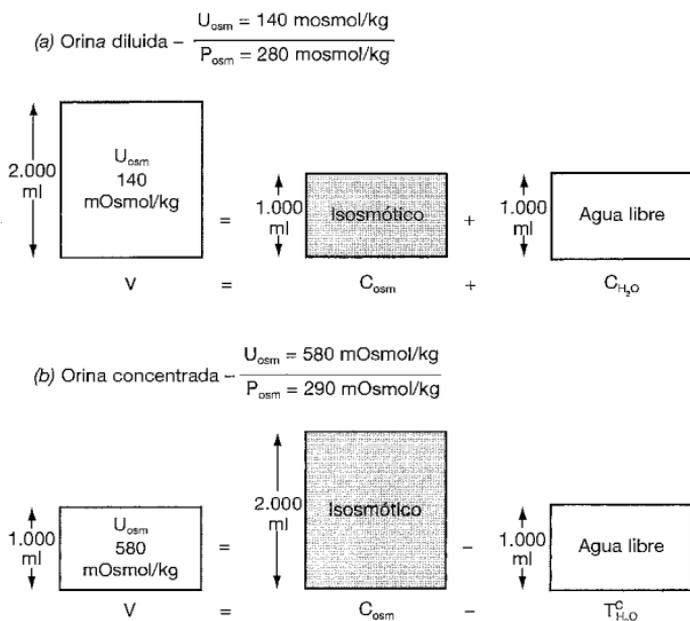


Fig. 9-2. Las figuras muestran la relación entre el volumen urinario (V) y sus dos componentes: uno que contiene todos los solutos urinarios en una solución isosmótica con el plasma (aclaramiento osmolar, C_{osm}) y otro consistente en agua libre, bien (a) generada en una orina diluida (aclaramiento de agua libre, C_{H_2O}), o bien (b) reabsorbida de una orina concentrada (reabsorción de agua libre, $T_{C_{H_2O}}$). En estos tres ejemplos, la osmolalidad de la orina corresponde a la mitad y al doble de la osmolalidad del plasma, respectivamente. (De Rose BD, Am J Med 81; 1033, 1986. Utilizado con autorización.)

La C_{osm} puede calcularse por la fórmula general del aclaramiento, $C = UV/P$ (véase pág. 49):

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}} \quad (9-2)$$

Si la ecuación (9-1) se resuelve por C_{H_2O} ,

$$\begin{aligned} C_{H_2O} &= V - C_{osm} \\ &= V \left(1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}} \right) \end{aligned} \quad (9-3)$$

Se puede ilustrar la forma en que se utiliza esta fórmula si se vuelve al paciente con diabetes insípida central que excreta una orina máximamente diluida. Si

$$P_{osm} = 280 \text{ mOsmol/kg}$$

$$U_{osm} = 80 \text{ mOsmol/kg}$$

$$V = 10 \text{ L/día}$$

Entonces:

$$\begin{aligned} C_{H_2O} &= 10 \left(1 - \frac{80}{280} \right) \\ &= 7,2 \text{ L/día} \end{aligned}$$

Así, de los 10 litros de orina excretados, 7,2 existen como agua libre (C_{H_2O}) y 2,8 litros como una solución isosmótica que contiene todos los solutos urinarios (C_{osm}).

En el contexto clínico, la excreción de grandes volúmenes de orina diluida puede ser *adecuada* si se produce tras una sobrecarga de agua, o *inapropiada* si se debe a un déficit primario de ADH o a la resistencia renal a sus efectos. En cualquier caso, la pérdida de agua libre suele alcanzar la P_{osm} y la concentración plasmática de Na^+ a menos que se acompañe de un aumento equivalente en el aporte de agua.

Factores fisiológicos que afectan a la C_{H_2O} . La excreción de agua libre por el riñón tiene lugar en dos pasos básicos (véase Cap. 4):

- El agua libre se genera por la reabsorción de $ClNa$ sin agua en las zonas medular y cortical de la rama ascendente del asa de Henle, y en menor proporción en la nefrona distal.
- Este agua libre es entonces excretada manteniendo los túbulos colectores relativamente impermeables al agua.

En sujetos normales, el volumen de agua libre generado en el asa de Henle (paso 1) depende principalmente del volumen de agua presentada a dicho segmento. La imper-

meabilidad de los túbulos colectores al agua (paso 2), por otro lado, requiere la ausencia de ADH.

La comprensión de los factores que influyen en la C_{H_2O} tiene importantes implicaciones clínicas en los pacientes con hiponatremia e hipoosmolalidad. Dado que la capacidad de excretar agua normalmente es grande (hasta 10-20 L/día), la retención de agua que causa hiponatremia se producirá sólo si existe un defecto en la excreción de agua o, a veces, si la cantidad de agua ingerida supera la capacidad excretora (véase Cap. 23)*. La disminución de la excreción de agua requiere que uno o los dos pasos descritos anteriormente se encuentren alterados. Esto puede producirse en tres situaciones:

- Si se genera menor cantidad de agua libre debido a la reducción de la tasa de aporte de agua al asa de Henle, como en la insuficiencia renal (en la que se filtra menor cantidad de agua) o en la depleción de volumen (en la que se filtra menor cantidad de agua y se reabsorbe más en los túbulos proximales).
- Si se genera menos agua libre debido a la inhibición de la reabsorción de $ClNa$ por diuréticos, especialmente los diuréticos tipo tiazidas (véase pág. 702).
- Si está presente la ADH, como en la depleción de volumen eficaz, el síndrome de la secreción inadecuada de ADH o en la insuficiencia adrenal.

Estas alteraciones, junto con la polidipsia primaria, en la que existe un aumento primario del aporte de agua, constituyen el *diagnóstico diferencial de la hiponatremia verdadera* (véase Cap. 23).

Medida de la reabsorción renal de agua

Además de la formación de orina diluida, el riñón también es capaz de excretar orina con una osmolalidad superior a la del plasma. Si la orina es hiperosmótica, el volumen urinario de nuevo puede entenderse como formado por dos componentes: uno que contiene todos los solutos de la orina en una solución isoosmótica y otro que contiene la cantidad de agua libre que debe haberse extraído de la orina mediante la reabsorción tubular para alcanzar la U_{osm} con los valores hiperosmóticos observados (la reabsorción de agua libre; $T_{H_2O}^c$). En esta situación (Fig. 9-2b),

$$\begin{aligned} V &= C_{osm} - T_{H_2O}^c \\ T_{H_2O}^c &= C_{osm} - V \\ &= V \left(\frac{U_{osm}}{P_{osm}} - 1 \right) \end{aligned} \quad (9-4)$$

En contraste con C_{H_2O} , que equivale al volumen de agua libre *excretado* por unidad de tiempo, la $T_{H_2O}^c$ equivale al volumen de agua libre *reabsorbido* por unidad de tiempo.

* Es importante resaltar de nuevo que la *hiponatremia es una alteración del equilibrio hídrico, no del equilibrio del Na^+* . Generalmente se caracteriza por la alteración en la excreción de agua, lo que disminuye la concentración plasmática de Na^+ por dilución. Por otro lado, la pérdida urinaria de Na^+ , produce directamente depleción del volumen circulante eficaz. También puede asociarse con hiponatremia si existe hipovolemia que estimule la liberación de ADH y cierto aporte de agua que permita la aparición de retención de agua.

Supongamos, por ejemplo, que un individuo que ha desarrollado un déficit leve de agua elimina una orina concentrada con los siguientes valores (similar a la Fig. 9-2b):

$$P_{\text{osm}} = 290 \text{ mOsm/kg}$$

$$U_{\text{osm}} = 580 \text{ mOsm/kg}$$

$$V = 1 \text{ L/día}$$

En esta situación,

$$T_{\text{H}_2\text{O}}^c = 1 \left(\frac{580}{290} - 1 \right) \quad (9-5)$$

$$= 1 \text{ L/día}^*$$

Estos resultados sugieren que 1 L de agua libre se añade al plasma, lo cual es apropiado pues tiende a disminuir la osmolalidad del plasma hacia la normalidad. El efecto neto, sin embargo, es diferente si el aumento de la liberación de ADH responsable de la elevación de la U_{osm} se debe al síndrome de secreción inadecuada de ADH. En este caso, la retención de 1 L de agua que normalmente se excretaría conduce a la hipoosmolalidad e hiponatremia. Esto ilustra la importancia de pensar en la relación con $T_{\text{H}_2\text{O}}^c$ en lugar de sólo con U_{osm} . Este último sólo indica la presencia de una orina concentrada; la primera señala exactamente cómo está siendo retenida mucha cantidad de agua por el riñón.

Reabsorción de agua libre de electrólitos. Las fórmulas que se encuentran a continuación describen la excreción urinaria de agua en relación con los solutos urinarios totales. Este concepto, sin embargo, debe ser corregido cuando se contempla en relación con la concentración plasmática de Na^{+11} . Como se describe en el Capítulo. 7, la concentración plasmática de Na^+ generalmente se determina por la relación entre los solutos extracelulares intercambiables (principalmente las sales de Na^+), los solutos intracelulares intercambiables totales (principalmente las sales de K^+) y el agua corporal total (TBW):

$$[\text{Na}^+]_{\text{plasmático}} \cong \frac{\text{Na}_e^+ + \text{K}_e^+}{\text{TBW}} \quad (9-6)$$

* Estos valores también pueden usarse para calcular la $C_{\text{H}_2\text{O}}$.

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = 1 \left(1 - \frac{580}{290} \right)$$

$$= -1 \text{ L/día}$$

Así, se excreta -1 l/día de agua libre; este es otro modo de expresar que se reabsorbe 1 L/día. Esto sirve para ilustrar la relación inversa entre la $C_{\text{H}_2\text{O}}$, que mide la excreción de agua libre, y la $T_{\text{H}_2\text{O}}^c$, que representa la reabsorción de agua libre:

La urea no participa en esta relación porque circula libremente a través de la membrana celular y, por lo tanto, no influye en la P_{osm} eficaz o en la distribución de agua entre las células y el líquido extracelular. Sin embargo, la urea es uno de los principales solutos de la orina que puede corresponder a gran parte de la U_{osm} . La pérdida de urea por la orina produce la disminución de la concentración plasmática de urea, pero no afecta a la concentración plasmática de Na^+ . Consideraciones similares pueden aplicarse a la excreción urinaria de amonio.

Para valorar más exactamente el efecto de la excreción de orina sobre la osmorregulación, la fórmula de $T_{\text{H}_2\text{O}}^c$ puede modificarse del siguiente modo: (1) se sustituye $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ por la U_{osm} total, y (2) la concentración plasmática de Na^+ se sustituye por la P_{osm} (véase pág. 246)^{11,12}. Esta nueva cantidad se denomina *reabsorción de agua libre de electrólitos* o $T_{\text{CH}_2\text{O}}^e$:*

$$T_{\text{CH}_2\text{O}}^e = V \left(\frac{U_{\text{Na}^+ + \text{K}^+}}{P_{\text{Na}^+}} - 1 \right) \quad (9-7)$$

Supongamos que el paciente anterior con déficit de líquidos y con una osmolalidad de 580 mOsmol/kg tiene 5 mEq/L de Na^+ y 43 mEq/L de K^+ y una concentración plasmática de Na^+ de 144 mEq/L. En este caso:

$$\begin{aligned} T_{\text{CH}_2\text{O}}^e &= 1 \left(\frac{48}{144} - 1 \right) \\ &= - 670 \text{ ml/día} \end{aligned} \quad (9-8)$$

Así, en lugar de retener 1 L de agua libre como se calculaba en la fórmula (9-5), este sujeto tiene actualmente un valor negativo de $T_{\text{CH}_2\text{O}}^e$ y está *perdiendo 670 ml de agua libre por día*.

Este concepto es extremadamente importante, porque ilustra de nuevo la diferencia entre la U_{osm} , y la medida exacta de la cantidad de agua excretada o reabsorbida. La U_{osm} de 580 mosmol/kg de este paciente indica que está presente la ADH y se produce una concentración relativa de la orina. Esta respuesta es apropiada, pues limita las pérdidas de agua, que agravarían el déficit ya presente de la misma. El empleo de la fórmula tradicional para la reabsorción de agua libre (9-5) sugiere que esta concentración urinaria también se debe a la adición de 1 litro de agua libre al organismo, directamente correlacionada con el estado ligeramente hiperosmolal. Sin embargo, la suma de Na^+ y de K^+ en la orina es inferior a la del plasma. De este modo, desde el punto de vista de la regulación de la concentración plasmática de Na^+ , la eliminación de orina de este paciente conduce a la pérdida de 670 ml de agua libre [de la fórmula (9-8)], y produce una *mayor tendencia a la hipernatremia*. Este hallazgo no sugiere que la ADH sea ineficaz, pues la U_{osm} sería inferior a 100 mOsmol/kg y el volumen urinario superior a 5 L/día en su ausencia.

* Esta modificación debería aplicarse también a la fórmula del aclaramiento de agua libre (9-3) para calcular el aclaramiento de agua libre de electrólitos, $C_{\text{H}_2\text{O}}^e$.

Ejemplo clínico

Un anciano de 78 años de edad parcialmente demenciado ingresa en el hospital por neumonía. Se comienza con hiperalimentación con suplementos ricos en proteínas (conteniendo 30 mEq/L de Na⁺ y K⁺), para intentar mejorar el pobre estado nutricional del paciente. En los siguientes cinco días se advierte que la diuresis media es de 4 L/día, con aumento del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) desde 20 mg/dl hasta 88 mg/dl, la concentración plasmática de creatinina permanece relativamente estable en 1,4 mg/dl y la concentración plasmática de Na⁺ aumenta desde 140 mEq/L hasta 156 mEq/L a pesar de un aporte relativamente alto de líquidos. Se obtienen los siguientes hallazgos adicionales:

$$P_{\text{osm}} = 342 \text{ mOsmol/kg}$$

$$U_{\text{osm}} = 510 \text{ mOsmol/kg}$$

$$U_{\text{Na}^+} = 10 \text{ mEq/L}$$

$$U_{\text{K}^+} = 42 \text{ mEq/L}$$

Comentario. Inicialmente no está claro cómo se desarrolla la hipernatremia en este paciente, pues el aporte estaba relativamente diluido y la orina concentrada. Empleando la fórmula tradicional de la reabsorción de agua libre (9-4) se observa que el riñón en este paciente poliúrico añade al organismo 2 litros al día de agua libre, lo cual le protege contra el desarrollo de hipernatremia:

$$T_{\text{CH}_2\text{O}}^c = 4 \left(\frac{510}{342} - 1 \right)$$

$$= 2 \text{ L/día}$$

Sin embargo, este paciente es poliúrico por la diuresis osmótica de urea, en la que la excreción de grandes cantidades de urea (procedente del catabolismo de las proteínas extras de la dieta) aumenta el BUN y obliga a la excreción de grandes volúmenes de orina. De nuevo, la orina contiene relativamente poco Na⁺ y K⁺. A partir de la fórmula de la reabsorción de agua libre de electrolitos,

$$T_{\text{CH}_2\text{O}}^e = 4 \left(\frac{52}{156} - 1 \right)$$

$$= -2,7 \text{ L/día}$$

La etiología de la hipernatremia es ahora evidente: el paciente está perdiendo aproximadamente 2,7 L de agua libre al día por la orina.

Factores fisiológicos que afectan a la reabsorción de agua libre. La conservación del agua renal depende de dos pasos básicos (véase Cap. 4):

- La formación y mantenimiento de un gradiente osmótico medular.
- El equilibrio entre la orina de los túbulos colectores con el intersticio medular hiperosmótico.

La ADH desempeña un papel importante en ambos pasos al promover la acumulación medular de urea y por el aumento de la permeabilidad al agua de los túbulos colectores. La hiperosmolalidad medular también depende de la reabsorción de ClNa sin agua en la rama ascendente del asa de Henle, un proceso que en los humanos probablemente sea independiente de la ADH.

El proceso de concentración puede alterarse por un defecto en la liberación de ADH, un descenso de la respuesta del epitelio de los túbulos colectores a la ADH (con mucha frecuencia debido al empleo de litio o a la hipercalcemia en los adultos) o una anomalía primaria en la función contracorriente, que previene el mantenimiento del intersticio hiperosmótico. Cuando existe alguna de estas alteraciones, aumenta la excreción de agua y el paciente puede quejarse de poliuria y polidipsia (véase pág. 767). El estímulo de la sed es una importante respuesta protectora, pues puede contrarrestar el aumento en las pérdidas urinarias, lo que previene el equilibrio negativo de agua y el eventual desarrollo de hipernatremia.

Resumen e implicaciones clínicas

La capacidad de excretar orina con una osmolalidad diferente a la del plasma desempeña un papel primordial en la regulación del equilibrio hídrico y en el mantenimiento de P_{osm} y la concentración plasmática de Na^+ . Si disminuye la P_{osm} —por ejemplo, tras una sobrecarga de agua— se inhibe la secreción de ADH. Esto provoca la excreción de una orina diluida, lo que permite la excreción del exceso de agua y la vuelta a la normalidad de la P_{osm} . Si se eleva la P_{osm} —p. ej., debido a pérdidas por sudor—se estimulan tanto la liberación de ADH como la sed. La combinación de la disminución de las pérdidas de agua a través de la orina y el aumento del aporte de agua causa la retención de agua y un descenso de la P_{osm} hasta la normalidad.

Además de la osmolalidad urinaria, la excreción de solutos también determina la cantidad de agua que debe eliminarse (Fig. 9-1). Así, la cantidad de agua libre excretada o reabsorbida se mide directamente como $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{e}}/\text{T}_{\text{CH}_2\text{O}}^{\text{e}}$, o $\text{T}_{\text{CH}_2\text{O}}^{\text{e}}$, en lugar de deducirse a partir de la osmolalidad de la orina.

Aunque el papel de la excreción de solutos puede parecer en un principio sólo interesante para el fisiólogo, adquiere importancia clínica en varias situaciones. En los sujetos normales, el aporte de agua es el principal determinante del volumen de la orina a través de su efecto sobre la liberación de ADH. Sin embargo, cuando la secreción o la respuesta a la ADH es relativamente fija (como en el síndrome de secreción inadecuada de ADH o diabetes insípida), el *aporte de agua no afecta directamente al volumen urinario* y la tasa de excreción de solutos adquiere una importancia primor-

dial. Como se ha descrito anteriormente, una forma de disminuir la eliminación de orina y la polidipsia secundaria en los pacientes con diabetes insípida nefrogénica, resistentes a los efectos de ADH, es una dieta con restricción de NaCl y proteínas.

Por otro lado, el síndrome de secreción inadecuada de ADH se caracteriza por la reducción de las pérdidas por orina y la tendencia a la retención de agua y la hiponatremia (véase Cap. 23). En este caso, una dieta rica en sodio y proteínas o la administración directa de urea en los casos refractarios pueden aumentar la eliminación de orina y alcanzar la concentración normal de Na^+ plasmático¹³.

PROBLEMAS

9-1. El líquido diarreico generalmente es isosmótico con el plasma, incluso aunque sus composiciones iónicas sean diferentes. Asumiendo que todos los solutos de la diarrea estén constituidos por sales de Na^+ y K^+ , ¿qué efecto tendrá la pérdida de 2 litros de este líquido sobre los siguientes?

- Volumen circulante eficaz
- Excreción urinaria de Na^+
- Osmolalidad plasmática
- Concentración plasmática de Na^+
- Liberación de ADH
- Osmolalidad urinaria

Si el paciente ingiere gran cantidad de agua para evitar la depleción de volumen, ¿qué ocurriría en la concentración plasmática de Na^+ ?

9-2. Aunque las diarreas secretoras, como la del cólera, causen una pérdida de la mayoría de las sales de Na^+ y de K^+ , una diarrea osmótica (como en la malabsorción o la administración de lactulosa para la encefalopatía hepática) puede asociarse a la pérdida de líquidos isosmóticos con una concentración de Na^+ y K^+ inferior a 100 mEq/L. ¿Qué efecto directo tendría la pérdida de este líquido en la concentración plasmática de Na^+ ?

9-3. ¿Qué relación existe entre la concentración plasmática de Na^+ y la excreción urinaria de Na^+ ?

9-4. Un paciente con depleción de volumen debido a vómitos tiene hiponatremia e hiposmolalidad. ¿Qué factores pueden contribuir a la incapacidad para restablecer la osmolalidad normal mediante la excreción de exceso de agua en la orina?

9-5. Un sujeto cambia de una dieta regular a otra consistente principalmente en cerveza (que contiene una cantidad escasa o nula de Na^+ , K^+ o proteínas), y desarrolla una sobrecarga de agua. ¿Cuál será efecto de este cambio de la dieta en la U_{osm} mínima que pueda conseguirse o en la $C_{\text{H}_2\text{O}}$ máxima?

9-6. Dos pacientes, uno de ellos con insuficiencia cardíaca debido a estímulos hipovolémicos y otro con el síndrome de secreción inadecuada de ADH, tienen un aumento de liberación de ADH. Ambos pacientes tienen una U_{osm} de 540 mosmol/kg, una diuresis de 1 L/día y, debido a la retención de agua, una concentración plasmática de Na^+ baja de 130 mEq/L. Sin embargo, el paciente con secreción inadecuada de ADH no tiene alteraciones en el manejo de Na^+ (pues la regulación de volumen permanece intacta) con concentraciones de Na^+ y K^+ en la orina de 80 y 50 mEq/L, respectivamente. Los valores correspondientes al paciente con insuficiencia cardíaca son de 10 y 50 mEq/L debido a la retención ávida de Na^+ inducida por el bajo gasto cardíaco.

- ¿Existe diferencia entre la cantidad de agua libre excretada o reabsorbida por estos dos pacientes?
- ¿Puede esta diferencia afectar a la tendencia a la hiponatremia?

BIBLIOGRAFÍA

1. Pollock AS, Arieff AI. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. *Am J Physiol* 239:F195, 1980.
2. Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: Correlation with brain water and electrolytes. *Medicine* 55:121, 1976.
3. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 117:891, 1992.
4. Lauren R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 126:57, 1997.
5. Ellis SJ. Severe hyponatraemia: Complications and treatment. *Q J Med* 88:905, 1995.
6. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 1986, chap. 30.
7. Knochel JP, Dotin LN, Hamburger RJ. Pathophysiology of intense physical conditioning in hot climate: I. Mechanism of potassium depletion. *J Clin Invest* 51:242, 1972.
8. Schoen EJ. Minimum urine total solute concentration in response to water loading in normal men. *J Appl Physiol* 10:267, 1957.
9. Lindeman RD, van Buren HC, Raisz LG. Osmolar renal concentrating ability in healthy young men and hospitalized patients without renal disease. *N Engl J Med* 262:1306, 1960.
10. Sporn IN, Lancestremere RG, Papper S. Differential diagnosis of oliguria in aged patients. *N Engl J Med* 267:130, 1962.
11. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 81:1033, 1986.
12. Goldberg M. Hyponatremia. *Med Clin North Am* 65:251, 1981.
13. Decaux G, Genette F. Urea for long-term treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Br Med J* 2:1081, 1981.

Fisiología del equilibrio ácido-base

INTRODUCCIÓN

Al igual que los demás compuestos del líquido extracelular, la concentración de H^+ se mantiene dentro de unos límites muy estrechos. La concentración extracelular de H^+ normal ronda los 40 nanomol/L (1 nanomol/L equivale a 10^{-6} mmol/L), aproximadamente una millonésima parte de la concentración en mmol/L de Na^+ , K^+ , Cl^- y HCO_3^- .

La regulación de la concentración de H^+ a concentraciones tan bajas es muy importante para una función celular normal, debido a la alta reactividad de los iones H^+ , especialmente con las proteínas^{1,2}. Esta propiedad está relacionada con el tamaño relativamente pequeño de los iones hidronio, la forma hidratada de H^+ ,* en comparación con el tamaño del Na^+ o K^+ .

Cuando se produce un cambio en la concentración de H^+ , las proteínas ganan o pierden iones H^+ , lo que produce un cambio en la distribución de la carga, en la configuración molecular y en consecuencia, en la función de la proteína. Por ejemplo, la tasa de glucólisis (medida a través de la tasa de producción de lactato) varía de forma inversa a la concentración de H^+ , y aumenta cuando esta última disminuye (Fig. 10-1). Este cambio en el metabolismo celular está mediado por una relación inversa similar entre la concentración de H^+ y la actividad de diferentes enzimas glucolíticas, en particular la fosfofructoquinasa¹.

En condiciones normales, la concentración de H^+ varía poco respecto de su valor normal de 40 nanomol/L³, a pesar de que continuamente se estén añadiendo ácidos y bases al líquido extracelular. El mecanismo de regulación de H^+ incluye tres pasos básicos:

* En el medio acuoso del cuerpo, los iones H^+ reaccionan con H_2O y se encuentran principalmente en forma de iones hidronio, H_3O^+ . Para simplificar emplearemos en nuestras explicaciones H^+ en vez de H_3O^+ .

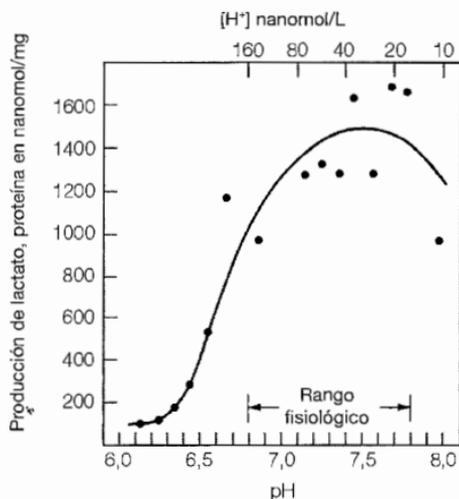


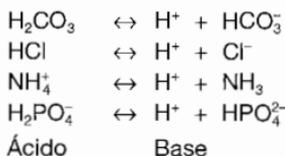
Figura 10-1. Influencia de la concentración de H^+ y el pH sobre la producción de lactato en los leucocitos. (De Halperin ML, Connors HP, Relman AS, Karnovsky ML, J Biol Chem, 244:384, 1969, utilizado con autorización.)

- Tamponamiento químico mediante tampones intra y extracelulares.
- Control de la presión parcial de dióxido de carbono, variando el grado de ventilación alveolar.
- Control de la concentración de bicarbonato plasmático, por los cambios en la excreción de H^+ .

En este Capítulo se repasarán los principios básicos de la fisiología del equilibrio ácido-base, incluyendo la eficacia de los sistemas tampón para prevenir grandes cambios en la concentración de H^+ . El papel que desempeñan la ventilación y la excreción renal en la homeostasis ácido-base, se describirá en el Capítulo 11.

ÁCIDOS Y BASES

Empleando las definiciones propuestas por Bronsted, un ácido es aquella sustancia capaz de ceder iones H^+ y una base es aquella capaz de captar iones H^+ ^{4,5}. Estas propiedades son independientes de la carga. De esta forma, H_2CO_3 , HCl, NH_4^+ y $H_2PO_4^-$ pueden actuar como ácidos:



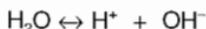
Existen dos clases de ácidos importantes en fisiología: ácido carbónico (H_2CO_3) y ácidos no-carbónicos. Hacer esta distinción es importante debido a las diferentes tasas

de producción y rutas de eliminación de estos ácidos. Cada día, el metabolismo de hidratos de carbono y de lípidos genera aproximadamente 15.000 mmol de CO_2 . Aunque el CO_2 no es un ácido, reacciona con agua para formar H_2CO_3 (véase más adelante). De esta forma, si no se excretara el CO_2 producido endógenamente, habría una progresiva acumulación de ácido. Esto se evita mediante la pérdida de CO_2 por la vía respiratoria.

Los ácidos no-carbónicos, en cambio, derivan principalmente del metabolismo proteico. Por ejemplo, la oxidación de aminoácidos que contengan azufre da como resultado la formación de H_2SO_4 ⁶. Solamente se producen unos 50 a 100 meq/día a partir de estas fuentes^{3,6}; estos iones H^+ se eliminarán por la orina.

Ley de acción de masas

La Ley de acción de masas postula que la velocidad de una reacción es proporcional al producto de las concentraciones de sus reactantes. Por ejemplo, el agua puede disociarse en hidrógeno e ion hidroxilo*:



La velocidad con que esta reacción se desplaza hacia la derecha es igual a

$$v_1 = k_1[\text{H}_2\text{O}]$$

donde K_1 es la constante de reacción para esta reacción. De forma similar, la velocidad con que esta reacción se desplaza hacia la izquierda, se puede expresar así:

$$v_2 = k_2[\text{H}^+][\text{OH}^-]$$

Cuando se alcance el equilibrio, $v_1 = v_2$. Por tanto,

$$k_1[\text{H}_2\text{O}] = k_2[\text{H}^+][\text{OH}^-]$$

$$K' = \frac{k_1}{k_2} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]} \quad (10-1)$$

Como la concentración de H_2O es relativamente constante en los fluidos corporales, esta ecuación puede escribirse así:

$$K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-] \quad (10-2)$$

* Esta reacción en realidad debería escribirse



donde k_w equivale al producto de las dos constantes, K' y $[H_2O]$. A temperatura corporal, $k_w = 2,4 \times 10^{-14}$. Entonces, para el agua destilada,

$$[H^+][OH^-] = 2,4 \times 10^{-14}$$

$$[H^+] = 1,55 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$$

$$[OH^-] = 1,55 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$$

Como la concentración de H^+ en el líquido extracelular es de 40 nanomol/L, podemos apreciar que el líquido extracelular es ligeramente menos ácido que el agua (donde la concentración de H^+ es de 155 nanomol/L).

La ley de acción de masas puede aplicarse a la disociación de todos los ácidos y todas las bases del cuerpo. Por ejemplo, para la disociación de un ácido HA en H^+ y A^- :

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (10-3)$$

donde K_a es la *constante de disociación* o ionización para ese ácido. Dentro del cuerpo, K_a posee un determinado valor para cada ácido. No obstante, K_a puede variar ligeramente con los cambios de temperatura, con la concentración de solutos y con la concentración de H^+ ^{7,8}. Estos parámetros se mantienen relativamente constantes en condiciones normales^{8,9}. Como este principio se puede aplicar igualmente a la disociación de las bases,



el comportamiento de las bases no se explicará aparte¹⁰.

Los ácidos y las bases pueden ser débiles o fuertes. Ácidos fuertes son aquellos que se encuentran ionizados prácticamente por completo en el cuerpo. Como la mayoría de los ácidos existen en forma de H^+ y A^- , un ácido fuerte tiene una K_a relativamente alta (véase la ecuación 10-3). Ejemplos para un ácido y una base fuerte son el HCl y el NaOH, respectivamente. En contraste, el $H_2PO_4^-$ se encuentra disociado sólo en un 80% a la concentración extracelular de H^+ normal y se considera un ácido débil. Como veremos, los ácidos débiles son los principales amortiguadores del cuerpo.

pH

El pH de una solución se puede definir por la siguiente relación:

$$pH = -\log [H^+] \quad (10-4)$$

En el laboratorio, la concentración de H^+ de la sangre puede medirse mediante un electrodo que lleva una membrana de vidrio que sólo es permeable al H^+ . La difusión de los iones H^+ entre la sangre y el líquido del interior del electrodo genera un potencial eléctrico (E_m) a través de la membrana, que puede medirse⁹. La magnitud de este potencial es

proporcional al logaritmo de la relación entre la concentración de H^+ en cada uno de los compartimientos, según la ecuación de Nernst:

$$E_m = 61 \log \frac{[H^+]_e}{[H^+]_b}$$

donde los subíndices e y s se refieren a los fluidos del electrodo y de la sangre, respectivamente. Como $[H^+]_e$ es un valor conocido,

$$E_m \sim \log \frac{1}{[H^+]_b}$$

El log (1/a) es igual a $-\log a$. Por tanto,

$$E_m \sim -\log [H^+]_b$$

Como $pH = -\log [H^+]$,

$$E_m \sim pH^*$$

Como el *pH varía de forma inversa a la concentración de H^+* , un aumento de la concentración de H^+ reduce el pH, y un descenso en la concentración de H^+ eleva el pH. La relación entre la concentración de H^+ y el pH dentro de los límites fisiológicos, se describe en la Tabla 10-1. Por regla general, el rango de la concentración de H^+ compatible con la vida es de 16 a 160 nanomol/L (equivalente a un pH de 7,80 a 6,80). El pH arterial normal es aproximadamente 7,40. Por tanto la concentración de H^+ normal puede calcularse a partir de

$$pH = -\log [H^+]$$

$$\log [H^+] = -7,40$$

Cogiendo los antilogaritmos de ambos términos,

$$[H^+] = \text{antilog} (-7,40)$$

$$= \text{antilog} (0,60 - 8)$$

El antilogaritmo de 0,60 es 4, y el de -8 es 10^{-8} . Por tanto,

$$[H^+] = 4 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$$

$$= 40 \text{ nanomol/L}$$

* El potencial de membrana y el pH son en realidad proporcionales a la actividad de H^+ , es decir, al movimiento aleatorio de H^+ a través de la membrana, y no a su concentración molar. Aunque la actividad de H^+ (a_{H^+}) es directamente proporcional a la $[H^+]$ de H^+ ,

$$a_{H^+} = \gamma [H^+]$$

el valor de γ depende de la fuerza iónica de la solución. En soluciones iónicas concentradas, la interacción iónica entre el H^+ y los aniones puede hacer que el movimiento aleatorio de H^+ sea más lento, de manera que la actividad de H^+ sea significativamente menor que su concentración. De todas formas, los fluidos del cuerpo se encuentran relativamente diluidos, de modo que se puede asumir, sin error demasiado, que γ es igual a 1 y por tanto, que a_{H^+} es igual a la concentración de H^+ .

Tabla 10-1. Relación entre el pH arterial y la concentración de H⁺ dentro de los límites fisiológicos

| pH | [H ⁺], en nanomol/L |
|------|---------------------------------|
| 7,80 | 16 |
| 7,70 | 20 |
| 7,60 | 26 |
| 7,50 | 32 |
| 7,40 | 40 |
| 7,30 | 50 |
| 7,20 | 63 |
| 7,10 | 80 |
| 7,00 | 100 |
| 6,90 | 125 |
| 6,80 | 160 |

Se ha discutido mucho sobre la ventaja de medir la acidez de una solución en términos de pH o de concentración de H⁺ ¹¹. Como esto no tiene trascendencia en el contexto clínico, emplearemos ambas formas, para que el lector se vaya familiarizando con estos conceptos.

Ecuación de Henderson-Hasselbalch

La ecuación (10-3) puede transformarse de la siguiente manera:

$$[H^+] = K_a \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (10-5)$$

Si cogemos el negativo del logaritmo de cada término,

$$-\log [H^+] = -\log K_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Sustituyendo pH por $-\log [H^+]$ y $+\log ([A^-]/[HA])$ por $-\log ([HA]/[A^-])$, y definiendo el pK_a como $-\log K_a$ (expresando la concentración de H⁺ y el K_a en unidades de moles por litro),

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (10-6)$$

Ésta es la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que puede emplearse para la disociación de cualquier ácido débil. Basándonos en la definición de Bronsted, en la cual A⁻ actúa

como una base y HA como un ácido, esta ecuación se convierte en

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{\text{base}}{\text{ácido}} \quad (10-7)$$

Por ejemplo, para la reacción



la relación entre las concentraciones de los reactantes puede expresarse por la Ley de acción de masas o por la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$[\text{H}^+] = K_a \frac{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}{[\text{HPO}_4^{2-}]} \quad (10-8)$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} \quad (10-9)$$

K_a para esta reacción es de $1,6 \times 10^{-7}$ mol/L (o 160 nanomol/L), y el pK_a es de 6,80.

Para mostrar cómo pueden ser utilizadas estas ecuaciones, calculemos las concentraciones de HPO_4^{2-} y de H_2PO_4^- en el líquido extracelular, si la concentración de fosfato total es de 1 mmol/L y la concentración de H^+ igual a 40 nanomol/L ($\text{pH} = 7,40$).

Según la Ley de acción de masas,

$$40 = 160 \frac{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}{[\text{HPO}_4^{2-}]}$$

$$\frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = 4$$

Como la concentración de fosfato total es de 1 mmol/L,

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = 0,8 \text{ mmol/L}$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 0,2 \text{ mmol/L}$$

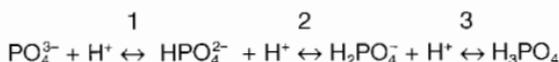
Los mismos resultados pueden obtenerse a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$7,40 = 6,80 + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

Como el antilogaritmo de 0,60 (7,40 - 6,80) es 4,

$$\frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = 4$$

El sistema del fosfato es algo más complicado, ya que el fosfato puede existir también en forma de PO_4^{3-} y H_3PO_4 :



De todas formas, sólo existen trazas de PO_4^{3-} y de H_3PO_4 en el cuerpo, ya que el pK_a de la reacción 1 ($\text{pK}_{a1} = 12,4$) es mucho mayor que el de la reacción 3 ($\text{pK}_{a3} = 2,0$), que es mucho más bajo que el pH extracelular de 7,40. Por ejemplo, para la reacción 1

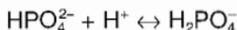
$$7,40 = 12,40 + \log \frac{[\text{PO}_4^{3-}]}{[\text{HPO}_4^{2-}]}$$

$$\frac{[\text{PO}_4^{3-}]}{[\text{HPO}_4^{2-}]} = \text{antilog}(-5) = 10^{-5}$$

Por tanto, a un pH de 7,40, sólo existe una molécula de PO_4^{3-} por cada 105 moléculas de HPO_4^{2-} .

TAMPONES

Una de las principales maneras de evitar altas concentraciones de H^+ , es mediante el *tamponamiento*. Los tampones del cuerpo, constituidos básicamente por ácidos débiles, son capaces de captar o ceder hidrogeniones, de forma que se mantienen al mínimo los cambios en la concentración de H^+ libre. A modo de ejemplo, el fosfato es un tampón eficaz, según la siguiente reacción:



Si se añaden iones H^+ al líquido extracelular, la reacción se desplaza hacia la derecha, al reaccionar con HPO_4^{2-} para formar H_2PO_4^- . De forma análoga, si se pierden hidrogeniones del líquido extracelular, la reacción se desplazará hacia la izquierda, al liberarse iones H^+ desde H_2PO_4^- . Por contraste, los ácidos fuertes, como el HCl, son malos amortiguadores del pH corporal, ya que se encuentran *ionizados casi por completo y no son capaces de ligar iones H^+* .

La eficacia del tampón fosfato puede apreciarse en el siguiente ejemplo: supongamos que en un litro de solución hay 10 mmol de HPO_4^{2-} y 10 mmol de H_2PO_4^- , ambos en forma de sal sódica. Según la ecuación (10-8),

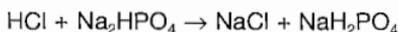
$$[H^+] = K_a \frac{H_2PO_4^-}{HPO_4^{2-}}$$

$$= 160 \times \frac{10}{10}$$

$$= 160 \text{ nanomol/L} \quad (\text{pH} = 6,80)$$

Nótese que, cuando las concentraciones del ácido ($H_2PO_4^-$) y de la base (HPO_4^{2-}) son iguales, la concentración de H^+ iguala a K_a y el pH es igual al pK_a .

Si se añaden 2 mmol de HCl a esta solución, el exceso de iones H^+ puede reaccionar con HPO_4^{2-} :



Si asumimos que teóricamente todo el H^+ añadido es captado por el HPO_4^{2-} , la concentración de HPO_4^{2-} caerá hasta 8 mmol/L y la concentración de $H_2PO_4^-$ aumentará hasta 12 mmol/L. La nueva concentración de H^+ será

$$[H^+] = 160 \times \frac{12}{8}$$

$$= 240 \text{ nanomol/L} \quad (\text{pH} = 6,62)$$

Por tanto, a pesar de haber añadido sólo 2 mmol/L o 2 millones de nanomol/L de H^+ a la solución, la concentración de H^+ solamente se ha incrementado en 80 nanomol/L. El resultado es que *más del 99,99% de los iones H^+ en exceso ha sido captado o amortiguado por el HPO_4^{2-}* . Si no hubieran existido tampones, la concentración de H^+ habría sido de 2 millones nanomol/L, con un pH de 2,70.

Si se añaden más iones H^+ o se eliminan éstos mediante la adición de NaOH,



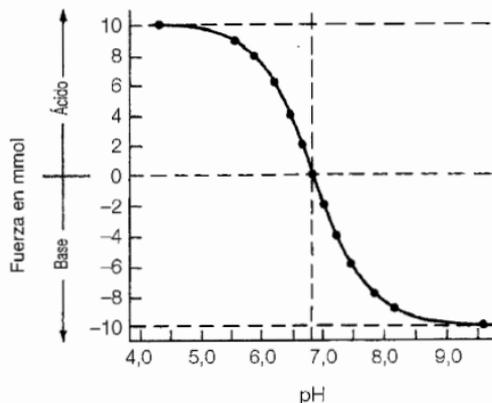
el cambio del pH (o concentración de hidrogeniones) puede calcularse de forma similar. Si se representa el nuevo pH en relación con las cantidades de ácido o base añadidas, se obtiene la curva de tamponamiento representada en la Figura 10-2. Aunque la forma de la curva sea del tipo sigmoideal, la región media de dicha curva tiene una forma lineal (pH de 5,80 a 7,80), zona en la que, al añadir cantidades relativamente grandes de ácido o base, apenas varía el pH. Por tanto, *la sustancia tampón tiene su máxima eficacia si el pH de la solución se encuentra a $\pm 1,0$ unidad de su pK_a* . Si el pH se encuentra fuera de estos límites, aún se puede tamponar, pero la adición de una cantidad pequeña de ácido o base producirá un cambio relativamente importante en el pH.

El sistema tampón bicarbonato/dióxido de carbono

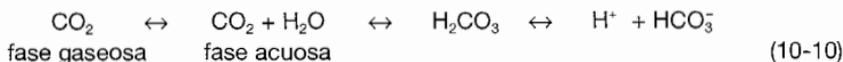
El ácido carbónico puede disociarse en ion hidrógeno e ion bicarbonato:



Figura 10-2. Curva de saturación de un litro de solución de 20 mmol/L de NaH_2PO_4 y Na_2HPO_4 . Al principio la concentración de HPO_4^{2-} iguala a la de H_2PO_4^- de 10 mmol/L, y la concentración de H^+ es igual a 160 nanomol/L ($\text{pH} = 6,80$). Los diferentes puntos de la curva representan los efectos que tiene sobre el pH de la solución la adición de un ácido o una base fuerte. (De Woodbury JW, en Ruch TC, Patton HC (edit.): Physiology and Biophysics, edic.20, Philadelphia, Saunders, 1974, utilizado con autorización.)



el pK_a de esta reacción es de 3,57 ($K_a = 2,72 \times 10^{-4}$)¹². Como este valor se halla lejos del pH normal de 7,40, aparentemente el HCO_3^- parece ser un tampón ineficaz dentro del cuerpo. No obstante, el H_2CO_3 se forma a partir de la hidratación de dióxido de carbono (CO_2). Este sistema tampón puede formularse de forma más exacta según las siguientes reacciones*.



Dióxido de carbono disuelto. Todos los gases se disuelven parcialmente en el agua (es decir, entran en fase acuosa). El grado en que esto ocurre, es proporcional a la presión parcial de ese gas dentro de la solución. En humanos la presión parcial de CO_2 (PCO_2) de la sangre arterial está en equilibrio con la del aire alveolar y es normalmente de 40 mm Hg. A una temperatura de 37° C (temperatura corporal normal), la cantidad de CO_2 disuelta en plasma es

$$\begin{aligned} [\text{CO}_2]_{\text{dis}} &= 0,03 P_{\text{CO}_2} \\ &= 0,03 \times 40 = 1,2 \text{ mmol/L} \end{aligned} \quad (10-11)$$

siendo 0,03 la constante de solubilidad del CO_2 en plasma.

Hidratación del dióxido de carbono. El equilibrio de la reacción



* Puede producirse una reacción adicional, pudiendo el HCO_3^- disociarse en iones hidrógeno y carbonato



Sin embargo, el pK_a de esta reacción es 9,8, de manera que dentro de los límites del pH fisiológico, sólo se encuentran trazas de bicarbonato.

normalmente está muy desplazada hacia la izquierda, de modo que existen en la solución unas 340 moléculas de CO_2 por cada molécula de H_2CO_3 ¹². No obstante, un incremento en la P_{CO_2} aumenta la concentración de CO_2 disuelto ($[\text{CO}_2]_{\text{dis}}$), y por tanto, la concentración de H_2CO_3 . Es decir, el CO_2 , que no es un ácido, aumenta la acidez de una solución mediante la formación de H_2CO_3 .

En algunos tejidos, como los glóbulos rojos y las células del epitelio tubulorrenal, la intensidad de las reacciones de hidratación y deshidratación está aumentada por la enzima anhidrasa carbónica. La importancia de esta enzima para la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- será discutida en el Cap.11.

Disociación del ácido carbónico. El grado de disociación de H_2CO_3 hacia H^+ + HCO_3^- [Ecuación (10-10)] puede apreciarse a partir de la Ley de acción de masas para esta reacción

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Como K_a es igual a $2,72 \times 10^{-4}$ y la concentración normal de H^+ es de 40×10^{-9} mol/L,

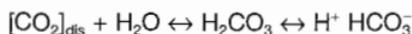
$$2,72 \times 10^{-4} = \frac{40 \times 10^{-9} \times [\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

$$\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = 6,8 \times 10^3$$

Por tanto, hay aproximadamente unas 6.800 moléculas de HCO_3^- por cada molécula de H_2CO_3 .

Ley de acción de masas para el sistema tampón bicarbonato/dióxido de carbono.

Como la concentración de H_2CO_3 es tan baja, en relación a la $[\text{CO}_2]_{\text{dis}}$ (1:340) y a la concentración de HCO_3^- (1:6.800), las reacciones



pueden simplificarse así:



La Ley de acción de masas para esta reacción será

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]_{\text{dis}}[\text{H}_2\text{O}]}$$

Como la concentración de agua es constante, ($K_a \times [\text{H}_2\text{O}]$) puede sustituirse por K'_a :

$$K'_a = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]_{\text{dis}}} \quad (10-13)$$

Si despejamos $[H^+]$,

$$[H^+] = \frac{K'_a \times [CO_2]_{dis}}{[HCO_3^-]}$$

En el plasma a 37°C, K'_a es igual a 800 nanomol/L (800×10^{-9} mol/L), y pK'_a igual a 6,10. Por tanto,

$$[H^+] = 800 \times \frac{[CO_2]_{dis}}{[HCO_3^-]} \quad (10-14)$$

Sustituyendo $0,03P_{CO_2}$ por $[CO_2]_{dis}$,

$$[H^+] = 24 \times \frac{P_{CO_2}}{[HCO_3^-]} \quad (10-15)$$

Como la concentración normal de H^+ es de 40 nanomol/L y la P_{CO_2} de 40 mmHg, la concentración normal de HCO_3^- puede calcularse a partir de la ecuación (10-15):

$$40 = 24 \times \frac{40}{[HCO_3^-]}$$

$$[HCO_3^-] = 24 \text{ mmol/L}^*$$

Esta relación puede expresarse igualmente mediante la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6,10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03P_{CO_2}} \quad (10-16)$$

donde 6,10 es el K'_a .

En el laboratorio, la concentración de HCO_3^- se mide normalmente de dos formas⁹. La primera es indirecta: se miden el pH y la P_{CO_2} arterial y mediante la ecuación de Henderson-Hasselbalch se calcula la concentración de HCO_3^- . En el segundo método se añade un ácido fuerte a una muestra de sangre venosa y después se mide la cantidad de CO_2 generado mediante una reacción colorimétrica. Al reaccionar los iones H^+ con el HCO_3^- plasmático, se forman H_2CO_3 y luego CO_2 , al desplazarse la ecuación (10-10) hacia la izquierda. No obstante, este método mide el contenido total de CO_2 , es decir, detecta todas las formas de transporte del CO_2 en la sangre:

$$\text{Contenido total de } CO_2 = [HCO_3^-] + [CO_2]_{dis} + [H_2CO_3]$$

Al ser la concentración de H_2CO_3 muy baja, se puede despreciar. Si se sustituye $0,03P_{CO_2}$ por $[CO_2]_{dis}$, entonces

$$[HCO_3^-] = \text{contenido total de } CO_2 - 0,03P_{CO_2} \quad (10-17)$$

* Puesto qd

A una concentración normal de HCO_3^- de 24 mmol/L y una P_{CO_2} normal de 40 mmHg, el contenido total de CO_2 será $24 + (0,03 \times 40)$ o 25,2 mmol/L. Por tanto, si se mide el contenido total de CO_2 , la ecuación (10-16) tiene que modificarse de la siguiente manera:

$$\text{pH} = \log \frac{\text{contenido total de } \text{CO}_2 - 0,03P_{\text{CO}_2}}{0,03P_{\text{CO}_2}} \quad (10-18)$$

Para simplificar, usaremos solamente la concentración de HCO_3^- en nuestras explicaciones.

Tamponamiento con bicarbonato. Como se ha mencionado arriba, la amortiguación más eficaz se produce a un pH situado a 1.0 unidad de pH del pK_a (Fig. 10-2). Aunque el pK'_a para el sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ se encuentra 1,30 unidades de pH por debajo del pH extracelular normal de 7,40, este sistema de *amortiguación es muy eficaz, debido a que se puede regular la P_{CO_2} mediante cambios en la ventilación alveolar* (véase Cap. 11). Un incremento de la ventilación aumenta la excreción de CO_2 y disminuye la P_{CO_2} . Una reducción de la ventilación disminuye la excreción de CO_2 , y eleva la P_{CO_2} . Por tanto, al formarse H_2CO_3 a partir del tamponamiento del exceso de iones H^+ con HCO_3^- , la elevación de la P_{CO_2} que cabría esperar [(como en la ecuación 10-10) se desplaza hacia la izquierda] se evita mediante un aumento de la ventilación alveolar, y se incrementa así la eficacia del efecto tampón del HCO_3^- .

La importancia del papel regulador de la ventilación puede ilustrarse con el siguiente ejemplo. Supongamos un litro de plasma, en el que sólo se tiene a HCO_3^- como amortiguador, con la siguiente composición:

$$\begin{aligned} [\text{H}^+] &= 40 \text{ nanomol/L} & (\text{pH} = 7,40) \\ [\text{HCO}_3^-] &= 24 \text{ mmol/L} \\ P_{\text{CO}_2} &= 40 \text{ mm Hg} \\ [\text{CO}_2]_{\text{dis}} &= 1,2 \text{ mmol/L} & (0,03 \times 40 = 1,2) \end{aligned}$$

¿Cuántos milimoles de HCl habría que añadir a esta solución para que la concentración de H^+ se eleve a 80 nanomol/L ($\text{pH} = 7,10$)? Como cada milimol de H^+ reacciona con el HCO_3^- , habrá un descenso equimolar de la concentración de HCO_3^- y una elevación equimolar de $[\text{CO}_2]_{\text{dis}}$ [véase Ecuac. (10-12)]. Es decir, la nueva concentración de HCO_3^- sería $24 - \chi$, y la nueva $[\text{CO}_2]_{\text{dis}}$ sería $1,2 + \chi$. Según la ecuación (10-14),

$$[\text{H}^+] = 800 \times \frac{[\text{CO}_2]_{\text{dis}}}{[\text{HCO}_3^-]}$$

$$80 = 800 \times \frac{(1,2 + \chi)}{(24 - \chi)}$$

$$\chi = 1,1 \text{ mmol/L}$$

El hecho de que la concentración de H^+ se haya incrementado solamente desde 40 nanomol/L hasta 80 nanomol/L, a pesar de haber añadido a la solución 1,1 mmol/L (1,1

millones de nanomol/L), demuestra la importante capacidad amortiguadora. No obstante, esta respuesta sería *fisiológicamente* inadecuada, ya que la concentración de H^+ se ha incrementado hasta niveles potencialmente peligrosos, tras la adición de tan sólo 1,1 mmol de H^+ por litro. La elevación de la $[CO_2]_{dis}$ hasta 2,3 mmol/L corresponde en este caso a una elevación de la P_{CO_2} hasta 77 mm Hg ($0,03 \times 77 = 2,3$).

Sin embargo, si se puede incrementar la ventilación, de manera que la P_{CO_2} pueda mantenerse constante a 40 mm Hg (y por tanto, la $[CO_2]_{dis}$ a 1,2 mmol/L), entonces

$$80 = 800 \times \frac{1,2}{(24 - \chi)}$$

$$\chi = 12 \text{ mmol/L}$$

Es decir, la capacidad de mantener la P_{CO_2} a un nivel constante, *incrementa la eficacia del tampón HCO_3^- en 11 veces*. Es más, la capacidad amortiguadora del HCO_3^- se incrementaría más aún, si se puede incrementar la ventilación lo suficiente como para reducir la P_{CO_2} por debajo de 40 mm Hg. Si, por ejemplo, se redujera la P_{CO_2} hasta 20 mm Hg ($[CO_2]_{dis} = 0,03 \times 20 = 0,6$), se podrían añadir 18 mmol de H^+ a cada litro de plasma, antes de que la concentración de H^+ ascienda hasta los 80 nanomol/L:

$$80 = 800 \times \frac{0,6}{(24 - \chi)}$$

$$\chi = 18 \text{ mmol/L}$$

En el hombre se producen estos cambios en la ventilación debido a que los quimiorreceptores que controlan la ventilación son sensibles a los cambios de la concentración extracelular de H^+ , lo cual hace que el sistema tampón HCO_3^-/CO_2 sea tan eficaz (véase Cap. 11). Si se incrementa la concentración de H^+ mediante la adición de HCl al líquido extracelular, habrá un aumento de la ventilación, se producirá una disminución de la P_{CO_2} . Esto constituye una *respuesta compensatoria adecuada*, ya que el descenso de la P_{CO_2} bajará la concentración de H^+ hacia valores normales. A la inversa, un descenso de la concentración de H^+ (o aumento del pH) disminuirá la ventilación.

La capacidad amortiguadora del sistema bicarbonato difiere claramente de la de otros tampones no-bicarbonato¹³. Estos últimos se miden a partir de la cantidad de tampón y del pH extracelular, según se describe en la Figura 10-2. En comparación con esto, la capacidad amortiguadora del sistema bicarbonato se determina fundamentalmente a partir de la concentración plasmática de HCO_3^- . La oportunidad de variar la P_{CO_2} , hace que la capacidad amortiguadora del bicarbonato sea relativamente independiente del pH.

Principio isohídrico

Según la Ley de acción de masas [Ecuac. (10-5)], la razón ácido/base de cualquier ácido débil está determinada por su K_a y la concentración de H^+ de la solución. Como la con-

concentración de H^+ afecta a cada sustancia tampón, se da la siguiente relación:

$$[H^+] = K_{a1} \frac{0,03P_{CO_2}}{[HCO_3^-]} = K_{a2} \frac{[H_2PO_4^-]}{[HPO_4^{2-}]} = K_{a3} \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (10-19)$$

Esto se denomina *principio isohídrico*. Si varía la concentración de H^+ , se afecta la razón ácido/base de *todas* las sustancias tampón de la solución. Esto significa que el estudio del comportamiento de cualquiera de estos tampones, permite predecir el comportamiento de los otros amortiguadores de la solución. En la práctica clínica, el estado ácido-base de un paciente se expresa en forma del principal tampón extracelular, el sistema HCO_3^-/CO_2 :

$$[H^+] = 24 \frac{P_{CO_2}}{[HCO_3^-]}$$

Tampones extracelulares

Los tampones del cuerpo se localizan en el líquido extra e intracelular y en los huesos. Tal como se ha descrito anteriormente, la capacidad de un determinado tampón de proteger el pH es proporcional a su concentración y a su pK_a en relación al pH que le rodea. En el líquido transcelular, el HCO_3^- es el principal tampón, debido a su concentración relativamente elevada y su habilidad para variar la P_{CO_2} a través de cambios en la ventilación alveolar. Por ejemplo, si a partir del metabolismo de los aminoácidos azufrados metionina y cisteína⁶ se añade H_2SO_4 al líquido extracelular, el exceso de H^+ se tamponará en primera instancia con HCO_3^- :



El CO_2 generado en esta reacción se excreta por los pulmones.

Aunque el HCO_3^- es un tampón eficaz para los ácidos no-carbónicos, no puede amortiguar al H_2CO_3 , debido a que la reacción de H^+ con HCO_3^- produce la regeneración de H_2CO_3 :



Consecuentemente, el H_2CO_3 será tamponado fundamentalmente por tampones intracelulares (véase más adelante).

Existen otros tampones extracelulares, cuantitativamente menos importantes, que incluyen los fosfatos orgánicos (la concentración plasmática de fosfato es de 1 mmol/L comparada con la de 24 mmol/L del HCO_3^-) y las proteínas plasmáticas (Pr^-)⁵:



Tampones intracelulares y óseos

Los principales tampones intracelulares son las proteínas, fosfatos orgánicos e inorgánicos y en los eritrocitos, la hemoglobina (Hb^-):



Por otra parte, el hueso constituye un lugar importante para amortiguar las cargas de ácidos y bases¹⁴⁻¹⁷. Una carga de ácidos, por ejemplo, se asocia con una captación por parte del hueso de una parte del exceso de iones H^+ . Esto puede ocurrir a través de un intercambio por Na^+ y K^+ de superficie, y mediante la *disolución de hueso mineral*, con la liberación hacia el espacio extracelular de compuestos tampón, como $NaHCO_3$ y $KHCO_3$ en un principio, y $CaCO_3$ y $CaHPO_4$ más adelante^{14,17,18}. Parece ser que esta reacción amortiguadora comienza en parte como consecuencia de un descenso de la concentración plasmática de HCO_3^- , ya que un descenso similar del pH extracelular debido a acidosis respiratoria, produce una disolución ósea mucho menor^{17,18}.

La pérdida de hueso mineral observada en la acidosis metabólica no es debida simplemente a una pérdida química de calcio durante la reacción de tamponamiento, ya que una respuesta de estas características no se ha observado en células óseas muertas. Esta observación sugiere que la actividad celular tiene que desempeñar algún papel, y se ha demostrado una actividad osteoblástica disminuida y osteoclástica aumentada¹⁹. No se sabe cómo ocurre esto.

A pesar de que es difícil medir con exactitud el grado de contribución del tampón hueso, se ha estimado que hasta un 40% del tamponamiento de una carga aguda de ácidos tiene lugar en el hueso²⁰. El papel del tampón óseo puede ser incluso más relevante en los casos de una retención crónica de ácidos, como sucede en pacientes con insuficiencia renal crónica^{17,21,22}. Se ha sugerido que la hormona paratiroidea tiene un papel permisivo sobre el tampón óseo²³, pero su importancia fisiológica no está clara¹⁷.

En presencia de cargas de bases, el hueso y los tampones intracelulares también influyen en el pH. Se ha observado, por ejemplo, que tras la administración de $NaHCO_3$ existe un mayor depósito de carbonato en el hueso²⁰. Además, la reducción concomitante de la concentración de H^+ desplaza las ecuaciones (10-22) y (10-23) hacia la izquierda, lo cual produce una cesión de H^+ por parte de la hemoglobina y otras proteínas, que hace que tienda a incrementarse la concentración de H^+ hacia valores normales.

Implicaciones clínicas. Una de las consecuencias de la amortiguación del hueso ante una carga ácida, es un *incremento directo de la liberación ósea de Ca^{2+} y de la excreción urinaria de Ca^{2+}* ^{17,24-26}. Este fenómeno puede que constituya un factor que en algunos pacientes contribuya a la formación de cálculos de oxalato cálcico. Como se ha descrito anteriormente, una dieta normal genera aproximadamente entre 50 y 100 meq de H^+ al día, la mayoría de los cuales proceden del metabolismo de los aminoácidos azufrados. Si se aumenta la carga de ácidos con una mayor ingesta de proteínas, se puede fomentar la formación de cálculos cálcicos, según los siguientes mecanismos²⁵⁻²⁷:

- Aumento significativo de la excreción de Ca^{2+} .
- Disminución de la excreción de citrato, debido a un aumento de la reabsorción en el túbulo proximal (véase pág. 99). Normalmente, el citrato urinario es un importante *inhibidor* de la formación de cálculos, ya que forma complejos *no-disociables, pero solubles* con el Ca^{2+} , disminuyendo así la disponibilidad de Ca^{2+} libre para precipitar con el oxalato.
- Una reducción del pH urinario. Aunque la precipitación de oxalato cálcico no depende del pH, cuanto más ácida sea la orina, más probable es que el urato

urinario se convierta en ácido úrico, que es mucho menos soluble ($\text{urato} + \text{H}^+ \rightarrow \text{ácido úrico}$)^{27,28}. La ulterior precipitación de ácido úrico puede constituir el nido de formación de cálculos de calcio²⁹.

Otro efecto clínico importante del tampón hueso es la disminución gradual de los depósitos óseos de calcio en pacientes con insuficiencia renal terminal, la cual se asocia a la retención progresiva de ácidos debida a la incapacidad de excretar éstos por la orina³⁰. Otro lugar en el que estos pacientes pueden amortiguar la sobrecarga ácida, es el músculo esquelético, lo que puede conducir a la degradación proteica y la pérdida de masa muscular^{31,32}.

Tamponamiento químico de ácidos y bases

Acidosis y alcalosis. La concentración arterial de H^+ puede ser anormal en diferentes situaciones clínicas (véanse Caps. 17 a 21). Un aumento de la concentración de H^+ (o disminución del pH) se llama *acidemia*. Un descenso de la concentración de H^+ (o incremento del pH) se llama *alcalemia*. Los procesos que tienden a elevar o a disminuir la concentración de H^+ , se llaman acidosis y alcalosis, respectivamente.

Por lo general, la acidosis produce acidemia, y la alcalosis alcalemia. La diferenciación de estos fenómenos adquiere especial importancia cuando en un paciente se presentan alteraciones mixtas del equilibrio ácido-base, ya que pueden coexistir fenómenos acidóticos y alcalóticos. Es decir, aunque el pH final sea ácido, puede darse simultáneamente un proceso que induzca una alcalosis (véase Cap.17).

Según la ecuación (10-15), una elevación primaria de la P_{CO_2} causa acidemia, mientras que un descenso de la misma causa alcalemia. Como la P_{CO_2} se regula a través de la tasa de ventilación alveolar, estas alteraciones se denominan *acidosis o alcalosis respiratorias*.

Tabla 10-2. Resumen de datos de la infusión de HCl en cinco perros nefrectomizados

| | |
|---|------|
| Peso, kg | 18,9 |
| HCl perfundidos, mmol | 180 |
| pH arterial final | 7,07 |
| Variación de las cantidades extracelulares, mmol | |
| Na ⁺ | +65 |
| K ⁺ | +28 |
| HCO ₃ ⁻ | -78 |
| Cl ⁻ | +170 |
| Porcentaje neutralizado por | |
| HCO ₃ ⁻ extracelular | 43 |
| Tampones intracelulares | 57 |
| Intercambio de Na ⁺ | 36 |
| Intercambio de K ⁺ | 15 |
| Entrada de Cl ⁻ | 6 |

La concentración de H^+ varía de forma inversa a la concentración plasmática de HCO_3^- . Los procesos que inicialmente elevan o bajan la concentración plasmática de HCO_3^- , se llaman alcalosis o acidosis metabólica, respectivamente.

Respuesta de los tampones a las cargas de ácidos y bases. La importancia que los sistemas tampón tienen en el cuerpo para preservar el pH, se refleja en la Tabla 10-2. En estos experimentos se indujo una acidosis metabólica (con acidemia) en perros, mediante perfusión de HCl. Estos perros fueron nefrectomizados, con el fin de eliminar el efecto de los cambios en la excreción renal de H^+ . Las cantidades extracelulares totales de Na^+ , K^+ , HCO_3^- y Cl^- se calcularon a partir del producto entre el volumen del líquido extracelular (estimado a partir del volumen de distribución de SO_4^{2-} , que únicamente se encuentra en el líquido extracelular) y las concentraciones plasmáticas de estos electrolitos.

Se administró una media de 180 mmol de HCl a cada perro (con un peso medio de 18,9 kg). Asumamos que el agua corporal total sea el 60% del peso total del cuerpo, o 11,3 litros. Si 180 mmol de H^+ se distribuyeran en 11,3 litros de agua destilada, la concentración de H^+ sería 16 mmol/L (pH = 1,80), lo cual sería incompatible con la vida. En el animal intacto, sin embargo, el pH arterial sólo descendió desde 7,40 hasta 7,07 (concentración de H^+ de 86 nanomol/L). Paralelamente, se produjo una disminución de la concentración plasmática de HCO_3^- desde 24 hasta 7 mmol/L (al combinarse el HCO_3^- extracelular con el exceso de iones H^+) y un incremento compensatorio de la ventilación alveolar, con una disminución de la P_{CO_2} de 40 mm Hg a 25 mm Hg. Por tanto, los tampones corporales fueron extremadamente eficaces en minimizar la acidemia.

La contribución relativa de los tampones intra y extracelulares en este proceso, se puede estimar a partir de las variaciones de las cantidades de Na^+ , K^+ , HCO_3^- y Cl^- en el espacio extracelular. Los iones H^+ administrados se quedan en el espacio extracelular o entran al interior de las células (Fig.10-3). Los iones H^+ que permanecen en el espacio extracelular son tamponados por el HCO_3^- (y en mucho menor grado, por proteínas plasmáticas), lo que produce un descenso de la cantidad de HCO_3^- extracelular. Si los iones H^+ entran al interior de las células, le siguen iones Cl^- (lo cual ocurre principalmente en los eritrocitos, donde el H^+ es tamponado con Hb^-) o los iones Na^+ y K^+ salen de las células (y del hueso¹⁸) pasando al líquido intersticial, con el fin de mantener la electroneutralidad. Según la Tabla 10-2, de los 180 mmol de H^+ perfundidos, 78 mmol fueron tamponados por el HCO_3^- y 103 mmol entraron a la célula: 65 mmol en intercambio con Na^+ , 28

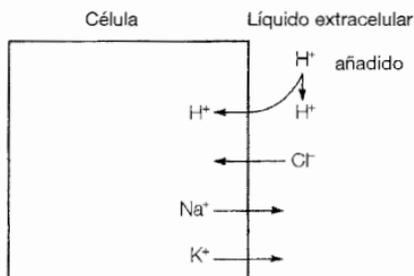


Figura 10-3. Efecto de una carga de HCl sobre el Cl^- , Na^+ y K^+ extracelulares. Cuando el H^+ entra al interior de la célula para ser neutralizado, le acompaña el Cl^- hacia el interior de la célula, o el Na^+ y K^+ intracelular abandonan la célula, y pasan al espacio extracelular. Estos movimientos iónicos se invierten conforme el H^+ es aclarado del líquido intersticial.

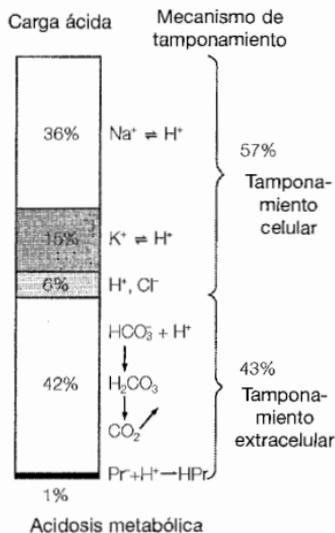


Figura 10-4. Mecanismos de tamponamiento de un ácido fuerte, perfundido por vía intravenosa a un perro. (De Pitts RF, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 3.^a ed. Copyright (1974 por Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago. Utilizado con autorización. Adaptado por Swan RC, Pitts RF, *J Clin Invest* 34:205, 1955, utilizado con autorización del copyright de la American Society for Clinical Investigation (Sociedad Americana para Investigaciones Clínicas).

mmol en intercambio con K^+ y 10 mmol fueron acompañados por Cl^- (se perfundieron 180 mmol de Cl^- , pero sólo 170 permanecieron en el líquido extracelular*). Estos resultados se reflejan de forma esquemática en la Figura 10-4.

El tamponamiento intra y extracelular por parte de los diferentes tampones se produce a un determinado ritmo en el tiempo, que depende de la rapidez con la que el H^+ administrado se distribuye en los diferentes compartimientos. El tamponamiento con el HCO_3^- plasmático ocurre generalmente de forma casi inmediata, mientras que el H^+ tarda unos 15 minutos en difundir al espacio intersticial, para que allí sea neutralizado por el HCO_3^- intersticial. La entrada de H^+ en las células es más lenta, y no se completa la amortiguación por parte de los tampones intracelulares hasta que hayan pasado de 2 a 4 horas³³.

Cuando en una sobrecarga de H^+ se produce el intercambio iónico de H^+ por K^+ , puede darse la complicación potencialmente peligrosa de una elevación de la concentración plasmática de K^+ , que en una acidemia metabólica severa puede ascender desde el valor normal de 4 meq/L hasta 6 meq/L ó 7 meq/L (véase Cap.12)³⁴. Una elevación similar puede producirse con el Na^+ , ya que el sodio también abandona la célula. Sin embargo, la variación en unos cuantos miliequivalentes por litro no tiene trascendencia fisiológica, porque la concentración plasmática normal de Na^+ es aproximadamente de 140 meq/L.

El grado de contribución de los tampones HCO_3^- y no-bicarbonato intracelulares y óseos ante una carga ácida, varía con la concentración plasmática de HCO_3^- ¹³. En personas sanas, ambos sistemas contribuyen en una proporción parecida. Esto no es válido cuando existe acidosis metabólica o alcalosis respiratoria crónica severa, donde las concentraciones plasmáticas de HCO_3^- están disminuidas (véase más adelante). En estos casos, el papel de los tampones no-bicarbonato adquiere mayor importancia, teniendo

* Una explicación alternativa para el movimiento intracelular del Cl^- es que el Cl^- entra en el eritrocito intercambiándose por el HCO_3^- intracelular. Este HCO_3^- se desplaza hacia el líquido extracelular y amortigua el exceso de H^+ . El resultado final sería el mismo que el de la entrada de HCl en la célula.

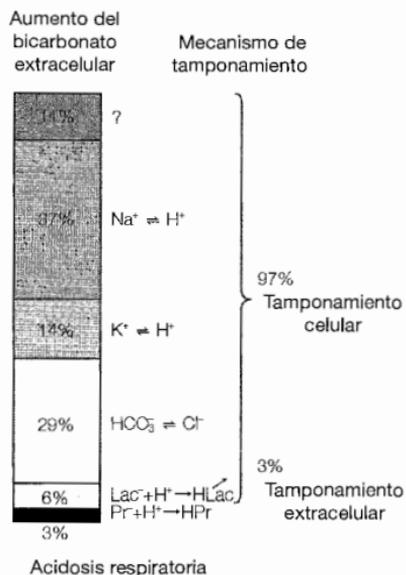
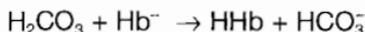


Figura 10-5. Mecanismos de tamponamiento del CO_2 en una acidosis respiratoria en el perro. No se conoce la fuente a partir de la cual se ha producido un incremento de un 11% de la concentración extracelular de HCO_3^- . (De Pitts RF, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 3.ª ed. Copyright (1974 por Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago. Utilizado con autorización. Adaptado por Giebisch G, Berger L, Pitts RF, *J Clin Invest* 34:231, 1955, con autorización del copyright de la American Society for Clinical Investigation (Sociedad Americana para Investigaciones Clínicas).

en cuenta que la capacidad de amortiguación de las células y del hueso es prácticamente ilimitada¹³.

Acidosis respiratoria. La respuesta a la acidosis respiratoria (P_{CO_2} elevada) difiere de la de la acidosis metabólica, en cuanto que no existe prácticamente tamponamiento extracelular, ya que el HCO_3^- no es un tampón eficaz para el H_2CO_3 [Ecuación (10-21)]. Conforme aumenta la P_{CO_2} , la elevación de la concentración de H^+ se minimiza inicialmente mediante un aumento correspondiente de HCO_3^- plasmático*. Este HCO_3^- procede básicamente de dos fuentes: (1) El H_2CO_3 se disocia en iones HCO_3^- e iones H^+ , moviéndose estos últimos hacia el interior de la célula (y del hueso) a cambio de Na^+ y K^+ intracelular, y (2) el HCO_3^- es cedido por los eritrocitos a cambio de Cl^- extracelular (Fig. 10-5).

Este último fenómeno ocurre de la siguiente manera. El CO_2 difunde al interior del eritrocito, donde reacciona con el H_2O para formar H_2CO_3 . Esta reacción es catalizada por la enzima anhidrasa carbónica. A continuación, el H_2CO_3 es tamponado por la hemoglobina:



Éste es el HCO_3^- que se desplaza al espacio extracelular. De menor importancia es la captación de H^+ por parte de las proteínas plasmáticas y del lactato extracelular:



El ácido láctico producido por esta reacción se metaboliza dentro de la célula hacia $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, o hacia glucosa a través de la neoglucogénesis.

* Es importante recordar que la concentración de H^+ no se determina a partir de los valores absolutos de la P_{CO_2} y del HCO_3^- , sino por la razón de estos dos parámetros. Es decir, la concentración de H^+ puede mantenerse a niveles normales o casi normales, aún cuando existen cambios simultáneos de la P_{CO_2} y de la concentración plasmática de HCO_3^- .

En humanos, estos tampones en su conjunto *incrementan la concentración plasmática de HCO_3^- en un mmol/L aproximadamente por cada elevación de 10 mm Hg de la P_{CO_2}* (véase Cap. 20). Podemos conocer el grado en que esta respuesta protege la concentración de H^+ , si calculamos el efecto que produce una elevación de la P_{CO_2} desde 40 hasta 80 mm Hg. Si no existiera ningún tampón y la concentración de HCO_3^- se mantuviera inalterada, la nueva concentración de H^+ sería:

$$[\text{H}^+] = 24 \times \frac{80}{24}$$

$$= 80 \text{ nanomol/L} \quad (\text{pH} = 7,10)$$

Sin embargo, una elevación de 40 mm Hg en la P_{CO_2} normalmente induce el aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- en unos 4 mmol/L. O sea,

$$[\text{H}^+] = 24 \times \frac{80}{28}$$

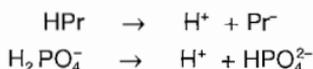
$$= 69 \text{ nanomol/L} \quad (\text{pH} = 7,17)$$

Como ilustra este ejemplo, en la acidosis respiratoria la elevación inmediata de la concentración plasmática de HCO_3^- para tamponar directamente no es especialmente eficaz para proteger la concentración de H^+ . La defensa más eficaz contra la acidosis respiratoria es una ulterior elevación de la concentración plasmática de HCO_3^- , producida por un incremento de la excreción renal de H^+ (véase Cap. 11). Esta respuesta, que tarda en completarse unos 4 o 5 días, produce *una elevación de la concentración plasmática de HCO_3^- de 3,5 mmol/L por cada incremento de 10 mm Hg de la P_{CO_2}* (véase Fig. 20-5). Por tanto, a una P_{CO_2} de 80 mm Hg, la respuesta del tamponamiento directo junto con la respuesta renal aumentarán la concentración plasmática de HCO_3^- desde 24 hasta 38 meq/L, y protegerán así mejor la concentración arterial de H^+ y el pH:

$$[\text{H}^+] = 24 \times \frac{80}{38}$$

$$= 50 \text{ nanomol/L} \quad (\text{pH} = 7,30)$$

Los tampones intra y extracelulares también preservan el pH en la alcalosis metabólica y respiratoria, moviéndose las reacciones de tamponamiento en sentido inverso al observado en condiciones acidóticas^{10*}. Es decir, los tampones ceden y no captan iones H^+ . Por ejemplo,



Estos iones H^+ reaccionan con el HCO_3^- , y se produce una adecuada reducción de la concentración plasmática de HCO_3^- , lo cual tiende a bajar el pH elevado hacia valores

* A pesar de que estén involucrados más o menos los mismos tampones en caso de alcalemia, los porcentajes con los que estos tampones intra y extracelulares intervienen individualmente, difieren en algo de los mostrados en las Figuras 10-4 y 10-5 para el caso de la acidemia¹⁰.

normales. Cuando los hidrogeniones proceden de los tampones celulares, su desplazamiento hacia el espacio extracelular se produce a cambio de la entrada de Na^+ y K^+ extracelulares hacia el interior de las células. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de Na^+ y K^+ , que aumentan en la acidemia, disminuyen en la alcalemia³⁴.

pH INTRACELULAR

El pH intracelular se puede medir con diversas técnicas, como la distribución de un ácido o una base débil, la espectroscopia por resonancia nuclear magnética, la introducción de un microelectrodo sensible a H^+ y las tinciones fluorescentes^{35,36}. Por regla general, se ha visto que el pH del citosol es ligeramente más bajo que el pH extracelular, aunque varía de un órgano a otro. Por ejemplo, a un pH extracelular normal de 7,40, el pH medio en el músculo esquelético o liso está cerca de 7,06³⁵, mientras que en el túbulo contorneado proximal es de 7,13 aproximadamente³⁷.

De todas maneras, existe un problema en la interpretación del pH intracelular: al contrario de los valores del pH extracelular, el pH *no es uniforme en el interior de la célula*, debido a la existencia de múltiples compartimientos, como el citosol, las mitocondrias, el retículo endoplasmático y el núcleo². En la Figura 10-6 se muestra cómo se obtiene una diferencia de aproximadamente 0,5 unidades de pH cuando se mide el pH de una célula musculoesquelética con un ácido débil, el cual preferentemente reacciona con las partes más alcalinas de la célula, o con una base débil, la cual reacciona preferentemente con las áreas más ácidas de la célula. A un pH extracelular de 7,40, por ejemplo, los valores respectivos del pH celular son 7,17 y 6,69.

Debido a esta heterogeneidad, es difícil determinar cuál de los pH refleja el valor que regula la función celular específica que se esté estudiando. Por ejemplo, en la célula del túbulo renal proximal, la acidemia extracelular estimula la formación y secreción de NH_4^+ , sobre todo por degradación de glutamina (véase Cap. 11). Se cree que la señal inicial

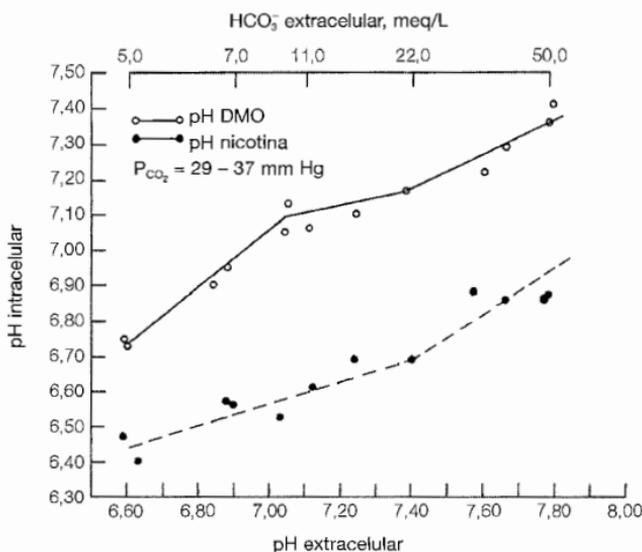


Figura 10-6. Relación entre el pH celular de músculo esquelético y el pH extracelular en la acidosis y alcalosis metabólica, en donde el pH extracelular cambia según las variaciones de la concentración plasmática de HCO_3^- . En la acidosis y la alcalosis respiratoria existe una relación similar. El pH intracelular puede ser heterogéneo, según las diferencias observadas entre mediciones del pH realizadas con un ácido débil (DMO: 5,5-dimetil-2,4-oxazolidinediona) o una base débil (nicotina). (De Adler S, *J Clin Invest* 51:256, 1972, utilizado con autorización del copyright de la American Society for Clinical Investigation (Sociedad Americana para Investigaciones Clínicas).

para este cambio metabólico es en parte un descenso paralelo del pH intracelular. No obstante, hay estudios realizados con resonancia nuclear magnética y mediante la técnica de distribución de un ácido débil, que sugieren que, a pesar de que el pH citosólico descienda, el pH mitocondrial se mantiene relativamente estable³⁹. Parece ser que la señal para alterar la producción de NH_4^+ es este aumento del gradiente del pH transmembranal, más que el pH citosólico aisladamente.

Existen varios factores que contribuyen a la regulación del pH intracelular, como son el grado de actividad metabólica, la perfusión tisular y el pH extracelular. Como ilustra la Fig. 10-6, las variaciones del pH extracelular producen cambios paralelos en el pH intracelular, aunque menos pronunciadas³⁶. El mantenimiento más eficaz del pH intracelular se debe en parte a la mayor capacidad tamponadora dentro de las células.

La relación entre el pH de estos dos compartimientos líquidos es muy importante en la clínica. El efecto fisiológico fundamental de un cambio en el pH se produce sobre la función de las proteínas. Como las unidades funcionantes del cuerpo son las células, es el pH intracelular el que es de vital importancia, aunque es el pH extracelular (plasmático) el que puede medirse de forma sencilla en los pacientes. Afortunadamente esto todavía permite conseguir una estimación exacta del estado ácido-base, gracias a la relación directa entre estos dos parámetros.

No se conoce completamente el mecanismo por el cual las células detectan las variaciones del pH extracelular. Presumiblemente los cambios en la P_{CO_2} se detectan directamente, ya que el CO_2 es liposoluble y capaz de difundir libremente a través de las membranas celulares. Los efectos de las variaciones en la concentración plasmática de HCO_3^- son, en comparación, más indirectos. En el túbulo contorneado proximal, por ejemplo, el HCO_3^- abandona la célula a través de la membrana laterobasal, por medio de un *carrier* (transportador) $\text{Na}^+-3\text{HCO}_3^-$ (véase pág. 329). La acidosis metabólica estimula este proceso, ya que la disminución paralela de la concentración extracelular de HCO_3^- crea un gradiente a favor de la salida de HCO_3^- desde la célula³⁸. Como resultado se obtiene una caída del pH intracelular, lo cual parece constituir un importante elemento mediador del aumento proporcional de la excreción urinaria de NH_4^+ , tendiendo así el pH extracelular a elevarse hacia su valor normal, tal como se explicará en el próximo capítulo.

PROBLEMAS

10-1. ¿Cómo consiguen los tampones minimizar las variaciones en la concentración de H^+ ? ¿Qué factores determinan el grado de eficacia de un tampón?

10-2. En la siguiente tabla se describen los cambios secuenciales en la concentración plasmática de HCO_3^- y en el pH arterial, que se producen tras la perfusión intravenosa de 90 meq/L de HCO_3^- a un hombre de 70 kg:

| Tiempo, minutos | HCO_3^- , meq/l | pH arterial |
|-----------------|--------------------------|-------------|
| 0 | 24 | 7,40 |
| 10 | 32 | 7,51 |
| 20 | 29 | 7,48 |
| 180 | 27 | 7,45 |

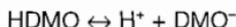
- a) ¿Qué es lo que hace que el HCO_3^- plasmático descienda entre los minutos 10 y 180?
 b) ¿Cómo se restaura el equilibrio ácido-base?

10-3. Si un paciente tiene una P_{CO_2} que se mantiene constante a 40 mm Hg, ¿qué factores determinarán el grado del descenso del pH arterial, tras una carga de ácido?

APÉNDICE: MEDICIÓN DEL pH INTRACELULAR

Existen técnicas nuevas, que han desplazado prácticamente por completo las mediciones indirectas del pH intracelular mediante la distribución de un ácido o una base débil entre el líquido intra y extracelular. Las tinciones fluorescentes, por ejemplo, permiten el estudio continuo de la célula activa y funcionante, en circunstancias en que el pH vaya variando³⁵. El método de los ácidos débiles es comparativamente más limitado, ya que no se pueden realizar mediciones de forma continua. No obstante, es conveniente conocer esta última técnica, por cuanto nos demuestra cómo se pueden aplicar los principios básicos descritos en este Capítulo.

El principal ácido débil empleado ha sido el DMO, cuyo pK_a es de 6,13 a la concentración y temperatura normal de los líquidos corporales^{35,41}. Por tanto, la ecuación de Henderson-Hasselbalch para la reacción



se puede escribir como

$$\text{pH} = 6,13 + \log \frac{[\text{DMO}^-]}{[\text{HDMO}]} \quad (10-24)$$

Con el DMO se parte de lo siguiente: (1) que el pK_a dentro de la célula es el mismo que el del líquido extracelular, y (2) que la forma no disociada del ácido (HDMO), que es liposoluble, se equilibra a través de la membrana celular, mientras que la forma polar (DMO^-) atraviesa la membrana muy lentamente, si es que la atraviesa (Fig.10-7). Partiendo de estos dos supuestos, el pH intracelular se puede estimar de la siguiente manera:

- Se mide el pH extracelular y a partir de la ecuación (10-24) se calcula la razón $[\text{DMO}^-]/[\text{HDMO}]$. A un pH de 7,40, esta razón es aproximadamente de 20:1.
- Se mide la concentración extracelular total de DMO ($[\text{DMO}^-] + [\text{HDMO}]$) y conociendo la relación $[\text{DMO}^-]/[\text{HDMO}]$, se puede calcular la concentración de HDMO en el líquido extracelular. Se asume que este valor es igual al que existe en el interior de la célula.

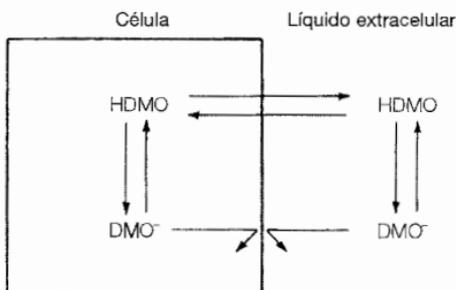


Figura 10-7. Distribución de HDMO y DMO^- entre la célula y el líquido extracelular. Como el HDMO es liposoluble, es capaz de equilibrarse a través de la membrana, y de alcanzar la misma concentración en ambos compartimientos. Una vez en el interior de la célula, HDMO se disocia hacia H^+ y DMO^- (este último es polar y no puede difundir libremente a través de la membrana). La magnitud de esta reacción depende del pH intracelular.

- Se miden los volúmenes intracelulares y extracelulares, empleando marcadores que se limitan a estos compartimientos. Por ejemplo, la distribución del agua valorada (que se equilibra entre los compartimientos intra y extracelulares) y del sulfato o manitol (que no puede entrar a la célula), puede ser utilizada para estimar el espacio del agua total y el volumen del líquido extracelular, respectivamente. El volumen del líquido intracelular será igual a la diferencia entre estas dos mediciones.
- La cantidad total de DMO extracelular se calcula a partir del producto entre el volumen extracelular y la concentración extracelular de DMO.
- La cantidad total de DMO intracelular se calcula a partir de una concentración conocida de DMO administrado, menos la cantidad que hay en el líquido intersticial.
- La concentración intracelular de DMO se calcula después dividiendo la cantidad total de DMO intracelular entre el volumen intracelular.
- Como la concentración de DMO intracelular es igual a la concentración total de DMO intracelular menos la concentración de HDMO intracelular (ambas conocidas), el pH intracelular puede calcularse insertando estos valores en la ecuación (10-25):

$$\text{pH} = 6,13 + \log \frac{([\text{DMO}]_{\text{intracelular}} - [\text{HDMO}]_{\text{intracelular}})}{[\text{HDMO}]_{\text{intracelular}}}$$

BIBLIOGRAFÍA

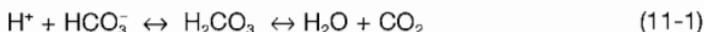
1. Relman AS. Metabolic consequences of acid-base disorders. *Kidney Int* 1:347, 1972.
2. Ganapathy V, Leibach FH. Protons and regulation of biological functions. *Kidney Int* 40(suppl 33):S-4, 1991.
3. Kurtz I, Maher T, Hulter HN. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 24:670, 1983.
4. Relman AS. What are "acids" and "bases"? *Am J Med* 17:435, 1954.
5. Madias NE, Cohen JJ. Acid-base chemistry and buffering, in Cohen JJ, Kassirer JP (eds): *Acid/Base*. Boston, Little, Brown, 1982.
6. Lennon EJ, Lemann J Jr, Litzow JR. The effects of diet and stool composition on the net external acid balance of normal subjects. *J Clin Invest* 45:1601, 1966.
7. Hood I, Campbell EJM. Is pK OK? *N Engl J Med* 306:864, 1982.
8. Kruse JA, Hukku P, Carlson RW. Relationship between apparent dissociation constant of blood carbonic acid and disease severity. *J Lab Clin Med* 114:568, 1989.
9. Gennari FG, Cohen JJ, Kassirer JP. Measurement of acid-base status, in Cohen JJ, Kassirer JP (eds): *Acid/Base*. Boston, Little, Brown, 1982.
10. Pitts RF. *Physiology of the Kidney and Body Fluids*. Chicago, Year Book, 1974, chap 11.
11. Hills AG. pH and the Henderson-Hasselbalch equation. *Am J Med* 55:131, 1973.
12. Malnic G, Giebisch G. Mechanism of renal hydrogen ion secretion. *Kidney Int* 1:280, 1972.
13. Fernandez PC, Cohen RM, Feldman GM. The concept of bicarbonate distribution space: The crucial role of body buffers. *Kidney Int* 36:747, 1989.
14. Lemann J Jr, Lennon EJ. Role of diet, gastrointestinal tract and bone in acid-base homeostasis. *Kidney Int* 1:275, 1972.
15. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid-base loads in normal man: Further evidence for the participation of bone mineral in the defence against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 45:1608, 1966.

16. Bettice JA. Skeletal carbon dioxide stores during metabolic acidosis. *Am J Physiol* 247:F326, 1984.
17. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 39:9, 1991.
18. Chabala JM, Levi-Setti R, Bushinsky DA. Alterations in surface ion composition of cultured bone during metabolic, but not respiratory, acidosis. *Am J Physiol* 261:F76, 1991.
19. Kreiger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 262:F442, 1992.
20. Burnell JM. Changes in bone sodium and carbonate in metabolic acidosis and alkalosis in the dog. *J Clin Invest* 50:327, 1971.
21. Litzow JR, Lemann J Jr, Lennon EJ. The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. *J Clin Invest* 46:280, 1967.
22. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. Studies on the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. *J Clin Invest* 46:1318, 1967.
23. Arruda JAL, Alla V, Rubinstein H, et al. Parathyroid hormone and extrarenal acid buffering. *Am J Physiol* 239:F533, 1980.
24. Lemaun J Jr, Adams ND, Gray RW. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 301:535, 1979.
25. Lau K, Wolf C, Nussbaum P, et al. Differing effects of acid versus neutral phosphate therapy of hypercalciuria. *Kidney Int* 16:736, 1979.
26. Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, Papapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 71:861, 1990.
27. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 66:140, 1988.
28. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 30:85, 1986.
29. Coe FL. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 24:392, 1983.
30. Bushinsky DA. The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 47:1816, 1995.
31. Bailey JL, Wang X, England BK, et al. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* 97:1447, 1996.
32. Graham KA, Reaich D, Channon SM, et al. Correction of acidosis in CAPD decreases whole body protein degradation. *Kidney Int* 49:1396, 1996.
33. Schwartz WB, Orming KJ, Porter R. The internal distribution of hydrogen ions with varying degrees of metabolic acidosis. *J Clin Invest* 36:373, 1957.
34. Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 71:456, 1981.
35. Wray S. Smooth muscle intracellular pH: Measurement, regulation, and function. *Am J Physiol* 254:C213, 1988.
36. Adler S. The simultaneous determination of muscle cell pH using a weak acid and weak base. *J Clin Invest* 51:256, 1972.
37. Pastoriza-Munox E, Harrington RM, Graber ML. Axial heterogeneity of intracellular pH in rat proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 80:207, 1987.
38. Krapf R, Berry CA, Alpern RJ, Rector FC Jr. Regulation of cell pH by ambient bicarbonate, carbon dioxide tension, and pH in rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 81:381, 1988.
39. Adler S, Shoubridge E, Radda GK. Estimation of cellular pH gradients with ^{31}P -NMR in intact rat renal tubular cells. *Am J Physiol* 247:C188, 1984.
40. Simpson DP, Hager SR. Bicarbonate-carbon dioxide buffer system: A determinant of the mitochondrial pH gradient. *Am J Physiol* 247:F440, 1984.
41. Waddell WJ, Butler TC. Calculation of intracellular pH from the distribution of 5,5-dimethyl-2,4-oxazolinedione (DMO): Application to skeletal muscle of the dog. *J Clin Invest* 38:720, 1959.

Regulación del equilibrio ácido-base

INTRODUCCIÓN

La homeostasis ácido-básica se entiende mejor cuando la vemos desde el prisma del sistema amortiguador $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$:



La reacción entre los reactantes, en equilibrio, se puede representar según la Ley de acción de masas (véase Cap. 10),

$$[\text{H}^+] = 24 \times \frac{P_{\text{CO}_2}}{[\text{HCO}_3^-]} \quad (11-2)$$

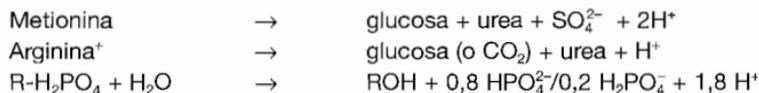
o por la ecuación de Henderson-Hasselbalch,

$$\text{pH} = 6,10 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 P_{\text{CO}_2}} \quad (11-3)$$

El papel que desempeña este sistema es central en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico. Esto se debe a que las concentraciones del HCO_3^- y del P_{CO_2} pueden ser *reguladas de forma separada*. El HCO_3^- por medio de cambios en la secreción renal del H^+ y el P_{CO_2} a través de cambios en la tasa de ventilación alveolar.

Estos procesos son cruciales, ya que en el organismo se generan ácidos (y en menor grado bases) de forma continua a través de las reacciones del metabolismo endógeno. Los metabolismos glucídico y lipídico (procedentes, en su mayoría, de la alimentación) producen una media diaria de 15.000 mmol de CO_2 . Si no fuera por la excreción pulmonar del CO_2 , éste se combinaría con H_2O y formaría H_2CO_3 , lo que llevaría a una importante acidemia. También el metabolismo de las proteínas y otras sustancias generan áci-

dos no carbónicos y bases. En este caso, el H^+ proviene principalmente de la oxidación de los aminoácidos que contienen azufre (la metionina y la cisteína) y los aminoácidos básicos (la arginina y la lisina), y de hidrólisis de la porción del fosfato alimentario que existe como $H_2PO_4^-$:



La fuente principal de álcali en el organismo es el metabolismo de los aminoácidos ácidos (la glutamina y el ácido aspártico) y la oxidación o utilización de los aniones orgánicos (como el citrato y el lactato) para la gluconeogénesis:



(El consumo de los iones H^+ en la reacción primera y tercera equivale a una generación nueva de HCO_3^-). En un adulto, el consumo de una dieta occidental media resulta en la producción neta de 50 mEq a 100 mEq de H^+ al día.

La respuesta homeostática a estas cargas de ácido y base se produce en tres fases:

- El tamponamiento químico por tampones celulares y extracelulares (véase Cap. 10).
- Cambios en la ventilación alveolar para controlar el nivel de CO_2 .
- Cambios en la excreción renal de H^+ para regularizar la concentración plasmática de HCO_3^- .

Para dar un ejemplo, el H_2SO_4 que resulta de la oxidación de los aminoácidos que contienen azufre se tampona, inicialmente, en el líquido extracelular por el HCO_3^- :



Esta reacción minimiza el aumento del H^+ extracelular, pero el exceso de H^+ todavía ha de ser eliminado por el riñón para evitar el agotamiento progresivo del HCO_3^- y los otros tampones, y así prevenir el desarrollo de la acidosis metabólica. El CO_2 que genera esta reacción se elimina por los pulmones.

En condiciones normales, se mantiene un estado estable donde la excreción renal del H^+ varía con la tasa de producción de H^+ (Fig. 11-1)^{1,3}. Cuando la producción de H^+ se ve aumentada, ocurre una retención inicial, lo que provoca una reducción leve (podría ser de aproximadamente menos de 1 meq/L) de la concentración plasmática de HCO_3^- y el pH³. Esta acidemia mínima (que podría pasar desapercibida clínicamente) es el estímulo, por lo menos en parte, de un incremento neto de la excreción de H^+ a un nivel parecido a las tasas más altas de producción de ácido.

El resultado final es que la concentración plasmática del H^+ y el pH se mueven en un margen muy estrecho cuando sus valores son normales:

| | pH | [H ⁺], nanoeq/L | P _{CO₂} , mm Hg | [HCO ₃ ⁻], meq/L |
|----------|-------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| Arterial | 7,37 – 7,43 | 37 – 43 | 36 – 44 | 22 – 26 |
| Venoso | 7,32 – 7,38 | 42 – 48 | 42 – 50 | 23 – 27 |

En la sangre venosa, el pH más bajo (y la concentración de H⁺ más alta) se deben a la captación del CO₂ metabólico en la circulación capilar.

Se dedicará una gran parte de lo que queda de este capítulo a los mecanismos generales involucrados en la excreción renal de H⁺ y los factores que controlan estos procesos. Será útil resumir los pasos que constituyen este complejo proceso antes de avanzar:

- Los riñones tienen que eliminar de 50 a 100 meq de ácidos no carbónicos que se generan a diario.
- La eliminación renal del H⁺ es la respuesta, y los mecanismos para llevarla a cabo son distintos en los túbulos proximales y los segmentos gruesos de las ramas ascendentes del asa de Henle (intercambio Na⁺-H⁺) y en los túbulos colectores (la bomba activa de H⁺-ATPasa).
- La carga diaria de ácidos no se elimina como H⁺ libre, ya que el nivel de éste en la orina es extremadamente bajo (<0,05 meq/L), cuando el pH está dentro del intervalo fisiológico.

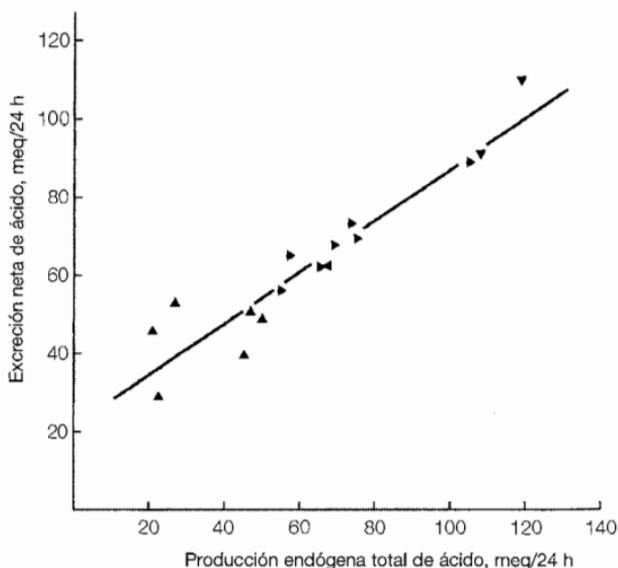


Figura 11-1. Relación entre la excreción neta de ácidos y la producción endógena de ácido en el estado estable en sujetos normales con una ingestión de dietas de contenido ácido variable. (Tomado de Kurtz I, Maher T, Hulter HN, et al. *Kidney Int* 24:670, 1983; y Lennon EJ, Lemann J Jr, Litzow JR, *J Clin Invest* 45:1601. Reimpreso con permiso de *Kidney International* y la *American Society for Clinical Investigation*.)

- La carga diaria de ácido no se puede eliminar hasta que, *prácticamente, todo el HCO_3^- filtrado ha sido reabsorbido*, porque la pérdida de un HCO_3^- en la orina equivale a una suma de un ion de H^+ al organismo.
- Los iones H^+ se excretan combinados con los tampones filtrados como el HPO_4^{2-} , la creatinina o con NH_3 , formando NH_4^+ . El NH_4^+ se genera en los túbulos proximales mediante el metabolismo de la glutamina, a una tasa que varía según las necesidades fisiológicas.
- El pH extracelular es el regulador primario de la excreción neta del ácido. En los estados fisiopatológicos, sin embargo, tanto el volumen circulante efectivo, como la aldosterona y la concentración plasmática del K^+ pueden influir en la excreción de ácidos independientemente del pH sistémico.

EXCRECIÓN RENAL DE HIDRÓGENO

Los riñones participan en el equilibrio ácido-básico ajustando la excreción del H^+ para que la concentración plasmática del HCO_3^- se mantenga en un intervalo adecuado. Esto supone dos pasos fundamentales: (1) la reabsorción del HCO_3^- filtrado y (2) la excreción de 50 a 100 meq de H^+ , que se producen a diario.

Es importante comprender que la pérdida de HCO_3^- en la orina es como si añadiéramos al organismo H^+ , ya que ambos se obtienen de la disociación del H_2CO_3 . Por consiguiente, hay que reabsorber prácticamente todo el HCO_3^- filtrado antes de poder eliminar la carga alimentaria de H^+ . No hay que infravalorar la importancia cuantificable de este proceso. Una persona normal con una velocidad de filtración glomerular (VFG) de 180 litros al día y una concentración plasmática de HCO_3^- de 24 meq/L filtra y, por consiguiente, tiene que reabsorber, aproximadamente, unos 4.300 meq de HCO_3^- cada día.

El segundo paso del control renal del equilibrio ácido-básico, que es la eliminación de la carga diaria de 50 a 100 meq de H^+ , se consigue combinando los iones de H^+ con tampones urinarios como el HPO_4^{2-} (lo que se denomina acidez titulable), o con el amoníaco formando amonio ($\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$). La importancia de estos procesos se debe a que la *excreción de H^+ libre es mínima*. El pH de orina más bajo que se puede conseguir en humanos es de 4,5. A pesar de esto, la orina es casi 1.000 veces más ácida que el líquido extracelular (3 unidades logarítmicas). Esto significa una concentración de H^+ libre extremadamente baja (menos de 0,04 meq/L). Hay que tener en cuenta que cuando el pH está a 7,40, el H^+ libre es de sólo 40 nanomol/L, lo que representa una parte por millón de la carga diaria de ácido.

Tanto la reabsorción de HCO_3^- como la formación de acidez titulable y NH_4^+ implican la secreción de H^+ desde las células tubulares al lumen tubular (Figs. 11-2 a 11-4)^{4,5}.

Haremos hincapié en tres puntos iniciales:

- Los iones de H^+ que se secretan provienen de la disociación del H_2O dentro de las células tubulares, lo que resulta en una producción equimolar de iones OH^- .
- Los iones OH^- se unen al sitio activo (que contiene cinc) de la *anhidrasa carbónica* dentro de las células, y luego se combinan con CO_2 para formar iones HCO_3^- que se liberan en el citosol para ser devueltos a la circulación sistémica a través de la

membrana basolateral^{4,6}. El resultado final es que por cada ion de H^+ segregado al lumen, un ion de HCO_3^- se genera en el plasma. El H^+ , una vez en el lumen, si se une con un ion de HCO_3^- filtrado, significará la reabsorción de un ion de HCO_3^- (Fig. 11-2). Esto evita la pérdida urinaria de HCO_3^- y mantiene su concentración plasmática. Si el ion H^+ , una vez en el lumen, se une con HPO_4^{2-} o con NH_3 , significará un ion de HCO_3^- nuevo que se suma a los capilares peritubulares (Figs. 11-3 y 11-4). Los iones de HCO_3^- formados incrementan la concentración plasmática y reemplazan las pérdidas diarias de HCO_3^- en el amortiguamiento de la carga de H^+ [Ec. (11-4)].

- Los mecanismos proximales de acidificación de la orina son distintos de los distales.

Excreción ácida neta

Puesto que la concentración urinaria de H^+ libre es insignificante, la cantidad neta de H^+ eliminada en la orina equivale a la cantidad de H^+ eliminada en forma de acidez titulable más el NH_4^+ menos el H^+ añadido al organismo a causa de pérdidas urinarias de HCO_3^- :

$$\text{Excreción ácida neta} = \text{acidez titulable} + NH_4^+ - HCO_3^- \text{ urinario} \quad (11-5)$$

En un estado estable, la excreción neta de H^+ equivale, aproximadamente, a la carga diaria normal de H^+ (50 a 100 meq/día) (Fig. 11-1). No obstante, esta cifra puede llegar a 300 meq/día (principalmente, a través del aumento de la excreción de NH_4^+) en las situaciones de aumento de la producción ácida. La cifra de la eliminación de H^+ puede llegar a ser negativa si el HCO_3^- se pierde en grandes cantidades en la orina. Esto sería apropiado en los casos de ingestión de zumo de fruta ricos en ácido cítrico, ya que el metabolismo del citrato genera HCO_3^- . Comentaremos más adelante la manera en que los riñones logran desempeñar este papel de ajuste homeostático (véase «Regulación de la excreción renal de hidrógeno: pH celular», más adelante).

Acidificación proximal

El primer paso en la acidificación proximal de la orina es la secreción de H^+ mediante el intercambiador Na^+-H^+ (o el antiportador) situado en la membrana luminal⁷⁻¹⁰. Esta proteína de transporte se une preferentemente al Na^+ filtrado en su sitio exterior y al H^+ intracelular en su sitio interior (Fig. 11-2)¹⁰. Aparentemente, la misma proteína reabsorbe la mayor parte de HCO_3^- en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle^{11,12}.

El túbulo proximal dispone también de una bomba $H^+-ATPasa$ semejante a la de la nefrona distal^{6,13}. Después de la aplicación de varias metodologías de experimentación que incluyen depleciones genéticas, se cree que aproximadamente dos tercios de la excreción proximal de H^+ ocurre a través del intercambiador Na^+-H^+ y que el resto ocurre a través de la bomba $H^+-ATPasa$ ^{9,14}.

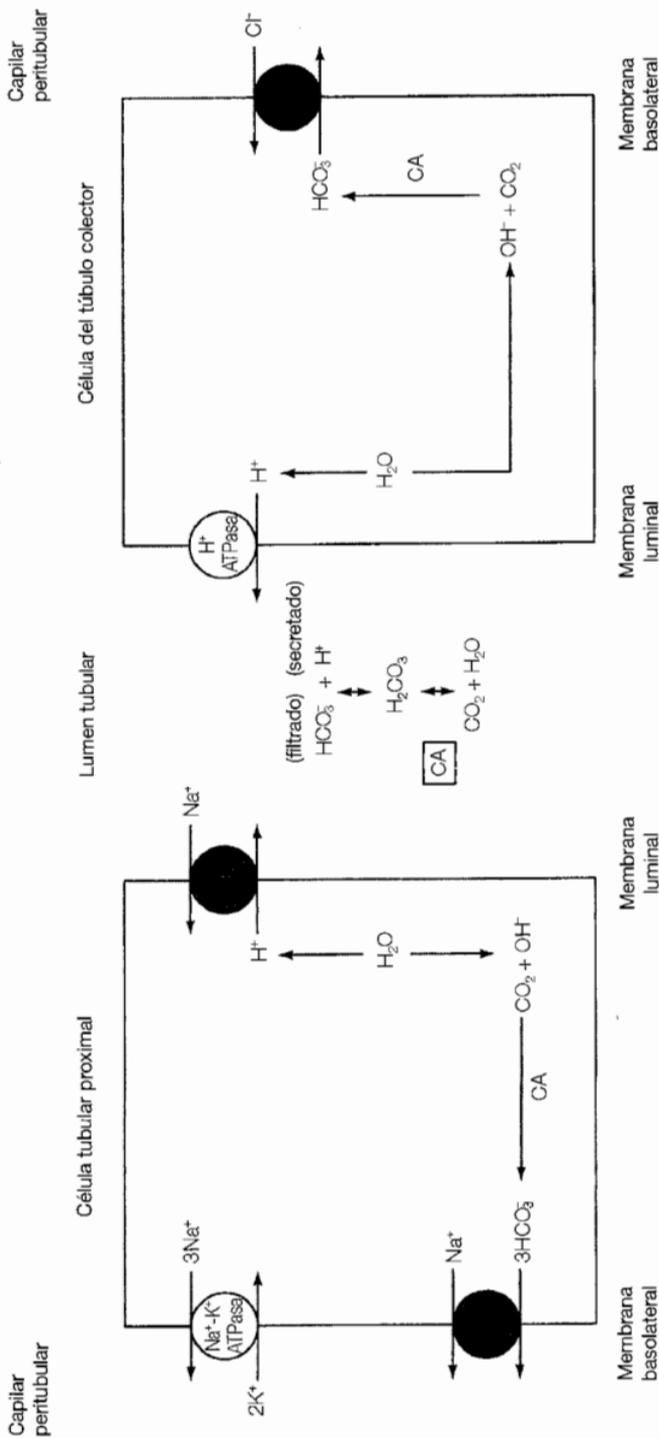


Figura 11-2. Pasos luminales importantes en el proceso de reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal y en los túbulos colectores. El H_2O intracelular se descompone en un ion de H^+ y un ion de OH^- . Este último se une al CO_2 formando H_2CO_3 , a través de una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica (AC); el H^+ se secreta al lumen mediante el intercambiador Na^+/H^+ , mientras que el cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ devuelve principalmente el HCO_3^- a la circulación sistémica. Los mismos procesos se llevan a cabo en los túbulos colectores mediante una bomba activa H^+/ATPasa en la membrana luminal, y un intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en la membrana basolateral, respectivamente. Los iones de H^+ secretados se combinan con los de HCO_3^- filtrados, formando el ácido carbónico, (H_2CO_3) seguido por $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ que son reabsorbidos pasivamente. La disociación del ácido carbónico se ve facilitada por la anhidrasa carbónica (AC en el cuadro) luminal, ésta existe en la parte primera del túbulo proximal (véase el texto). El resultado final es la devolución de los iones del HCO_3^- a la circulación aunque no sean los mismos que han sido filtrados. Las células del túbulo colector también tienen bombas $\text{H}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ en su membrana luminal con el propósito de reabsorber el K^+ .

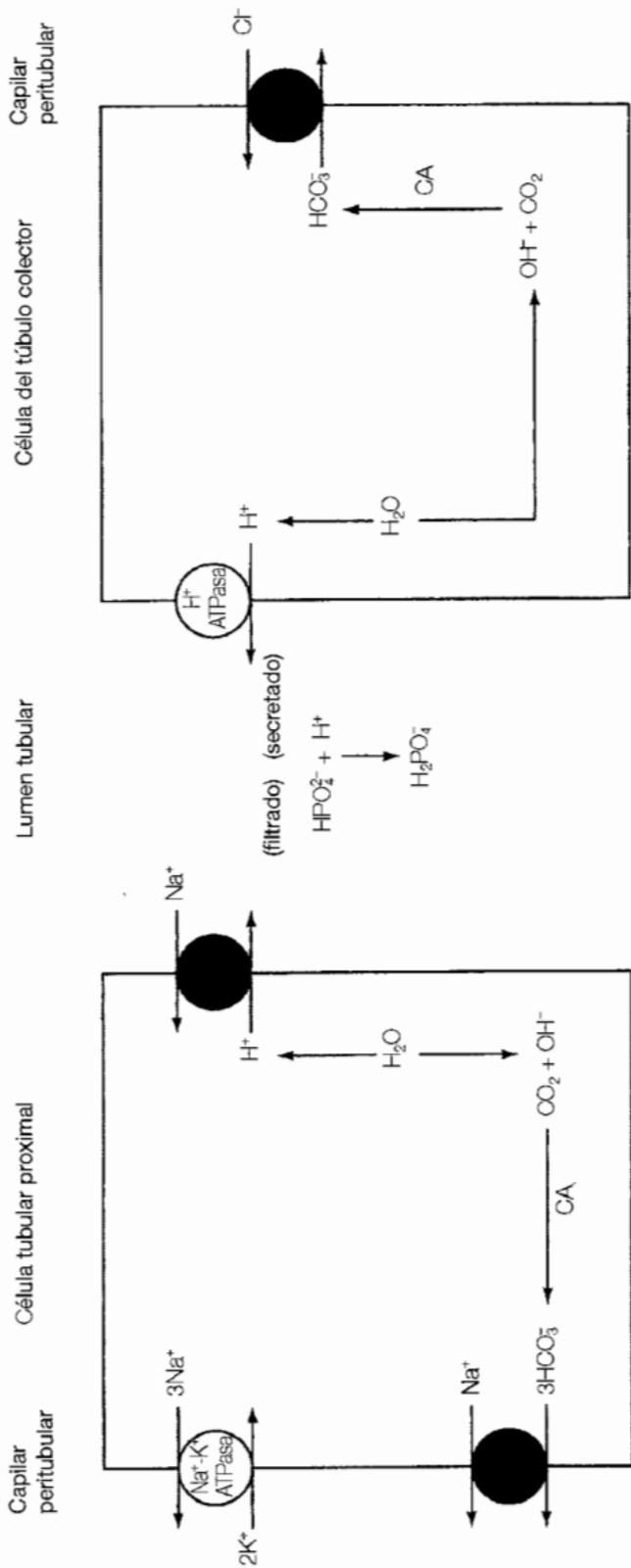


Figura 11-3. La producción de la acidez titulable se debe a la amortiguación del exceso de H^+ por el HPO_4^- - filtrado, y en un grado menor, a la amortiguación por otros tampones como la creatinina. Nótese que un nuevo ion de HCO_3^- entra a la circulación por cada ion H^+ secretado.

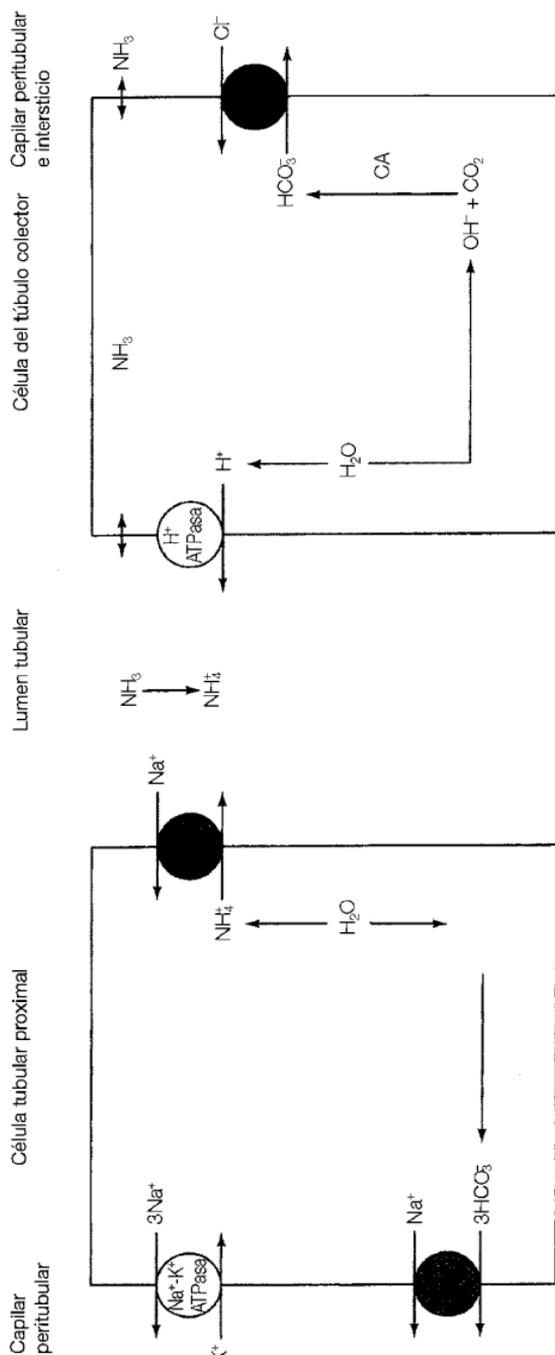


Figura 11-4. Producción urinaria de amonio (NH_4^+). Las células del túbulo proximal captan la glutamina y la convierten en NH_4^+ y α -cetoglutarato. El metabolismo de éste último produce HCO_3^- , mientras que el NH_4^+ sustituye al H^+ en el intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ para que sea secretado directamente al lumen. Existe otro mecanismo en los túbulos colectores: el NH_3 , al ser no polar y liposoluble, se difunde del intersticio al lumen, donde se une con H^+ formando NH_4^+ . El amonio es liposoluble y, por lo tanto, incapaz de retrodifusión dentro de las células. Nótese que la excreción de cada ion de NH_4^+ resulta en la generación y, por lo tanto, en la entrega de un ion nuevo de HCO_3^- al capilar peritubular.

La energía necesaria para el intercambio $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ proviene indirectamente de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ de la membrana basolateral. Ya hemos comentado en el Capítulo 3 que esta bomba transporta el Na^+ reabsorbido al capilar peritubular y que también tiene otras dos funciones importantes: mantiene la concentración celular efectiva del Na^+ a un nivel relativamente bajo (de 10 a 30 meq/L), y genera un potencial eléctrico negativo en el interior de la célula. Este potencial negativo se genera por la pérdida de cationes de la célula, ya que la estequiometría de la bomba es de $3\text{Na}^+ : 2\text{K}^+$, y también por la retrodifusión hacia fuera de este K^+ a través de los canales de K^+ en la membrana basolateral. Este nivel celular bajo de Na^+ genera un gradiente favorable a la difusión pasiva del Na^+ luminal hacia el interior de las células. Este gradiente es tan grande, que impulsa la secreción de H^+ en contra de un gradiente de concentración a través del intercambio electro-neutral de $\text{Na}^+ - \text{H}^+$.

La acidificación proximal también requiere la eliminación del HCO_3^- producido en las células a la circulación sistémica. Como muestra la Figura 11-2, esto se obtiene principalmente a través del cotransportador $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$ a pesar de que existe un intercambiador $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$, especialmente en el segmento S_3 ¹¹⁻¹⁷. El transportador $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$ (que es capaz de funcionar como un $\text{Na}^+ : \text{CO}_2^{2-} : \text{HCO}_3^-$) liposoluble¹⁷ provoca un movimiento neto de cargas negativas. La energía para este proceso proviene del potencial electro-negativo que genera la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ dentro de la célula¹⁸.

Acidificación distal

La secreción de H^+ en la parte distal de la nefrona la llevan a cabo, principalmente, las células intercaladas en los túbulos colectores corticales y medulares exteriores e interiores^{19,22}. Los túbulos distales pueden contribuir en este proceso, aunque en una magnitud mucho menor²³. La Figura 11-2 muestra las tres características principales de la acidificación distal:

- La secreción de H^+ la llevan a cabo las bombas secretoras activas situadas en la membrana luminal²⁴⁻²⁹. Hay dos tipos de bombas, las bombas $\text{H}^+ - \text{ATPasa}$ y las de $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ ^{24,29,30}. Ésta última es una bomba de intercambio que resulta en la secreción de H^+ y en la reabsorción de K^+ . Su papel principal es el ahorro de K^+ en las situaciones de hipocalemia, más que el control del equilibrio ácido-básico (véase pág. 393)^{24,27,31}, que corresponde a la bomba de $\text{H}^+ - \text{ATPasa}$. Respondiendo a los estímulos apropiados, como la acidemia sistémica, las vesículas citoplásmicas que contienen las bombas $\text{H}^+ - \text{ATPasa}$ se acercan a la membrana celular luminal y se fusionan con ella, y allí desempeñan su papel de secreción de H^+ ³². La neutralidad eléctrica se mantiene mediante la secreción simultánea de Cl^- mediante mecanismos voltajedependientes^{19,21}.

Nótese que el $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ antiportador no sería un mecanismo eficiente para la acidificación distal, ya que la actividad de este portador está limitada por el gradiente

* El $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$ realiza una función adicional: proporciona el mecanismo principal por el cual las células interpretan los cambios metabólicos ácido-base (véase más adelante Regulación de la excreción renal de hidrógeno: pH extracelular).

transcelular de Na⁺ que proporciona la energía para la secreción de H⁺. Este gradiente va disminuyendo en los túbulos colectores, ya que se reduce la concentración de Na⁺ en el líquido tubular, llegando a bajar a menos de 30 meq/L en los túbulos colectores corticales, y en las situaciones de depleción de volumen, puede llegar a menos de 5 meq/L en los túbulos colectores medulares interiores. No sólo esto, sino que también se tiene que secretar contra un gradiente de H⁺ muy elevado en estos segmentos. Un pH urinario de 4,8, por ejemplo, representa una concentración de H⁺ 400 veces (2,6 unidades logarítmicas) mayor que la del líquido extracelular, lo que significa que, para que logremos la secreción de H⁺ mediante el intercambiador Na⁺-H⁺, tendría que estar la concentración intracelular del Na⁺ muy por debajo de los límites fisiológicos bastante menos de 1 meq/L. (Existen pruebas que indican la presencia de un intercambiador Na⁺-H⁺ basolateral en los conductos medulares, al parecer más para mantener el pH celular, que para el control del equilibrio ácido-básico sistémico^{33,34}.)

- Las células secretoras de H⁺ en la nefrona distal no transportan Na⁺ ya que, en caso de tener, tienen pocos canales luminales de Na⁺ o transportadores necesarios para que el Na⁺ luminal pueda pasar dentro de las células^{19,35}. No obstante, la secreción de H⁺ efectuada por las células intercaladas en los túbulos colectores corticales se ve influida indirectamente por la reabsorción de Na⁺ en las células *principales* contiguas. Este transporte del Na⁺ catiónico a través de los canales luminales de Na⁺ deja el líquido tubular en un estado relativo de negatividad eléctrica. El gradiente eléctrico que se genera puede influir en la secreción de H⁺ de dos maneras: favoreciendo la acumulación luminal de H⁺ porque minimiza la retrodifusión^{36,37}, y también facilitando la reabsorción pasiva de HCO₃⁻²³.
- El bicarbonato se devuelve a la circulación mediante el intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ en la membrana basolateral^{17,38}. Esta proteína es una forma truncada del intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ de los eritrocitos (que se denomina proteína de banda 3)³⁹. La energía necesaria para que funcione el intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ se obtiene del gradiente de Cl⁻ hacia el interior, ya que la concentración de Cl⁻ intracelular es relativamente baja.

Aparentemente, la bomba H⁺-ATPasa se regula mediante un proceso de inserciones y reciclajes en la membrana, de una manera similar al efecto de la hormona antidiurética sobre los canales de agua de la membrana luminal (véase Cap. 6)^{32,40}. En los túbulos colectores medulares y en muchas de las células intercaladas de los túbulos colectores corticales, las bombas citoplasmáticas de H⁺ se insertan en la membrana luminal cuando existe una carga ácida y así se aumenta la secreción de H⁺. Por otro lado, una carga básica resultará en el reciclaje de estos transportadores desde la membrana luminal a las vesículas citoplasmáticas⁴⁰.

El resultado neto de la secreción de H⁺ en los túbulos colectores se muestra en la Fig. 11-5. El pH del líquido tubular baja 0,6 unidades en el túbulo proximal y no experimenta cambios significativos en el asa de Henle o en los túbulos distales, que no influyen nada en la acidificación distal, y luego en los túbulos colectores, donde cae el pH a su nivel mínimo (representado como la diferencia entre la orina final y la del túbulo distal (en la Fig. 11-5)⁴¹).

El deterioro de los mecanismos distales de la secreción de H^+ produce una reducción de la excreción ácida neta, una acidosis metabólica y un pH urinario inapropiadamente alto. Este trastorno se denomina acidosis tubular renal de tipo 1 (distal). Varios efectos pueden causar este trastorno directa o indirectamente. Se han descrito pacientes del síndrome de Sjögren que carecen completamente de bombas H^+ -ATPasa en las células intercaladas^{42,43}. Se desconoce la manera en que se producen estas lesiones inmunológicas. Otro mecanismo es una mutación en el intercambiador Cl^-/HCO_3^- basolateral⁴⁴.

Hemos comentado hasta aquí las funciones de las células intercaladas, de tipo A. Existe otro tipo (tipo B) de células intercaladas en los túbulos colectores corticales. Éstas son capaces de insertar las bombas de H^+ en la membrana luminal, en las situaciones de carga ácida, o insertarlas en la membrana basolateral, en el caso de una carga básica⁴⁰. Este último mecanismo resultaría en este caso en una secreción oportuna de HCO_3^- en vez de resultar en su reabsorción (véase más adelante).

Reabsorción de bicarbonato

Alrededor del 90% del HCO_3^- en el filtrado glomerular se reabsorbe en el túbulo proximal, especialmente en los primeros 1 mm a 2 mm de este segmento^{45,46}. Esta capacidad de reabsorción tan marcada del túbulo proximal se debe a un gran número de intercambiadores Na^+-H^+ y también a su permeabilidad aumentada al HCO_3^- ⁴⁷. El 10% que queda del HCO_3^- filtrado se reabsorbe en los segmentos más distales, principalmente en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle (principalmente a tra-

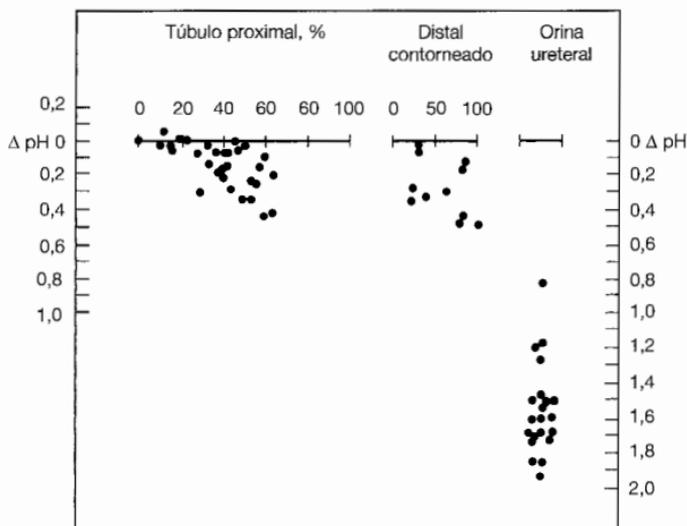


Figura 11-5. Cambios del pH (ΔpH) del líquido tubular a lo largo de la nefrona de la rata. (Utilizado con autorización de Gottschalk CW, Lassiter W, William E, Mylle M, Am J Physiol 198;581, 1960.)

vés del intercambio de $\text{Na}^+\text{-H}^+$)^{11,12} aunque también en los túbulos colectores medulares exteriores¹⁹⁻²¹.

Anhidrasa carbónica y desequilibrio del pH. Dentro de las células tubulares, la anhidrasa carbónica desempeña un papel central en la reabsorción del HCO_3^- , facilitando la producción de HCO_3^- de los iones de OH^- y el CO_2 (Fig. 11-2)^{6,48-51}. Por otro lado, el papel de la anhidrasa carbónica luminal no se aprecia tanto. A medida que continúa la secreción de H^+ , dos reacciones distintas se producen en el lumen (Fig. 11-2): (1) El H^+ se une al HCO_3^- filtrado formando H_2CO_3 , y (2) la deshidratación del H_2CO_3 para formar $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, que más tarde serán reabsorbidos:



Normalmente, el segundo paso, el de la deshidratación del H_2CO_3 , se produce relativamente despacio. No obstante, al principio del túbulo proximal esta reacción va más rápido, debido a la presencia de anhidrasa carbónica en el borde en cepillo de las células tubulares^{48,49}. Así no se acumula el H_2CO_3 en el líquido tubular proximal. Según la Ley de acción de masas, mantener una concentración baja de H_2CO_3 impulsa la reacción 1 de la ecuación (11-6) a la derecha, lo que mantiene la concentración del H^+ relativamente baja. El pH del líquido tubular desciende sólo en 0,6 unidades pH (de 7,40 en el filtrado a alrededor de 6,80 hacia el final del túbulo contorneado proximal), a pesar de la reabsorción de la mayor parte del HCO_3^- filtrado (Fig. 11-5)⁴¹.

Esta respuesta es de gran importancia, ya que, como hemos comentado antes, el gradiente en contra del cual hay que secretar el H^+ mediante el antiportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ no puede sobrepasar el gradiente de Na^+ que favorece su movimiento hacia la célula. La anhidrasa carbónica luminal, al minimizar el aumento de la concentración del H^+ en el líquido tubular, permite que continúe la secreción del H^+ y la reabsorción del HCO_3^- .

La importancia de este sistema se aprecia más cuando vemos la respuesta a la administración de un inhibidor de la anhidrasa carbónica que tiene una capacidad limitada para entrar en las células, de modo que inhibe la enzima en el borde luminal de las células, y no la enzima intracelular^{48,49}. En esta situación, se ralentiza la deshidratación luminal del H_2CO_3 , aumentando la concentración del H_2CO_3 y del H^+ , lo cual *perjudica la reabsorción proximal del HCO_3^- en hasta un 80%*⁴⁹. La capacidad que tiene el inhibidor de la anhidrasa carbónica para inducir una diuresis de HCO_3^- , se aprovecha como tratamiento en algunos casos de alcalosis metabólica (véase Cap. 18).

Para aclarar más el papel de la anhidrasa carbónica luminal, comparemos el funcionamiento del segmento mediano (S_2) y el del último segmento (S_3) del túbulo proximal (véase Fig. 3-2). La anhidrasa carbónica luminal existe en el S_2 pero no en el S_3 ^{51,52}. Ambos segmentos son capaces de reducir el pH tubular de 0,6 a 0,8 unidades, como demuestran los experimentos de perfusión tubular en la Figura 11-6. Esto se debe a una reabsorción muy rápida del HCO_3^- en la primera parte del túbulo proximal, mientras que en el segmento S_3 hay poca reabsorción de HCO_3^- , ya que, careciendo de anhidrasa carbónica luminal, el H^+ secretado y el H_2CO_3 se acumulan en el líquido tubular, resultando en una caída rápida del pH tubular, lo cual impide una mayor secreción de H^+ .

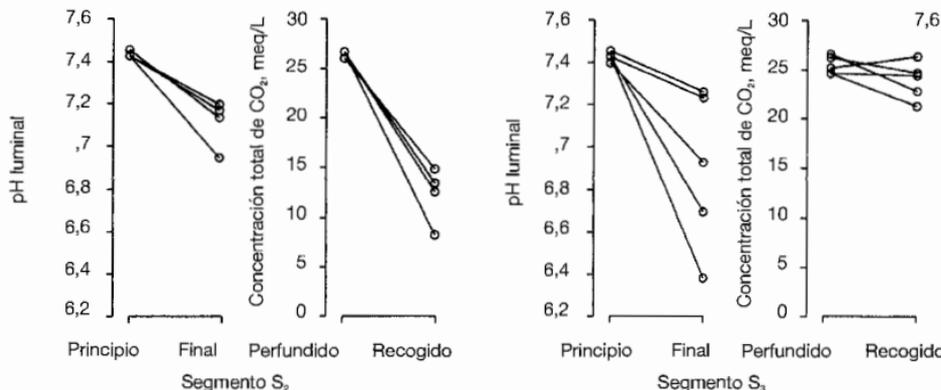


Figura 11-6. Cambios luminales (líquido tubular) del pH y la concentración total de CO₂ conforme fluye el líquido perfundido a través de los segmentos S₂ (mediano) y S₃ (último) del túbulo proximal. La concentración total de CO₂ equivale a la suma de la concentración de HCO₃⁻ y el CO₂ disuelto (= 0,03 × P_{CO₂}; véase la pág. 310). El segmento S₂ dispone de anhidrasa carbónica en el lumen, consecuentemente, la secreción de H⁺ provoca una caída del pH luminal y en la concentración total de CO₂, ya que allí se reabsorbe una cantidad importante de HCO₃⁻. En comparación, el segmento S₃ carece de anhidrasa carbónica y, por lo tanto, el pH cae en el mismo grado a pesar de una secreción relativamente pequeña de H⁺, la cual no es suficiente para bajar la concentración total de CO₂. Este segmento manifiesta además un desequilibrio del pH, ya que el valor medido es de 6,89, mientras que el valor calculado es de 7,35 (equivalente al valor inicial del líquido perfundido). Esta falta de disminución que experimenta el pH calculado refleja una concentración total de CO₂ estable, mientras que la disminución del pH medido refleja la acumulación de H₂CO₃. No existe un desequilibrio del pH en el segmento S₂, ya que el pH medido es el mismo que el calculado. (Adaptado de Kurtz I, Star R, Balaba RS, et al. J Clin Invest 78:989, 1986, utilizado con autorización de la American Society for Clinical Investigation.)

Se puede demostrar un *desequilibrio* del pH en los segmentos que carecen de anhidrasa carbónica luminal (el segmento S₃, los túbulos colectores corticales y la mayor parte de los túbulos colectores medulares)^{48,52-54}. Si medimos el P_{CO₂} y el HCO₃⁻ del líquido tubular en la última parte del túbulo proximal y calculamos el pH utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbalch [Ecuación (11-3)], obtendríamos el pH calculado. No obstante, el valor del pH medido está 0,5 unidades por debajo de su valor calculado (6,89 frente a 7,35 en el segmento S₃). Esta diferencia se denomina *desequilibrio del pH*^{48,52}.

Este error en el cálculo del pH se debe al hecho de que el pK_a de 6,10 sólo se puede aplicar cuando la concentración de H₂CO₃ es baja en relación con las concentraciones de CO₂ y HCO₃⁻ en la solución (véase pág. 308). La diferencia de 0,5 unidades de pH en esta situación se debe aparentemente a la acumulación en exceso del ácido H₂CO₃. El desequilibrio del pH, que sólo existe en el líquido tubular de los segmentos que carecen de anhidrasa carbónica, se puede disipar al añadir esta enzima^{52,54}.

Esta distribución desigual de la anhidrasa carbónica luminal puede tener un papel importante en la acidificación urinaria. La primera parte del túbulo proximal tiene la enzima, y por tanto también la capacidad para reabsorber el 90% del HCO₃⁻ filtrado. La parte mediana de los túbulos colectores medulares exteriores también dispone de anhidrasa

carbónica luminal⁵⁴ y por tanto es el sitio distal más importante para la reabsorción de HCO_3^- ²¹. Los demás segmentos distales carecen, relativamente, de la enzima luminal y por tanto tienen menos capacidad de reabsorción de HCO_3^- ; no obstante estos segmentos *desempeñan un papel vital en la excreción de NH_4^+* , ya que la reducción exagerada del pH tubular provoca la difusión de NH_3 al lumen, donde se une con el H^+ y es atrapado en forma de NH_4^+ (vease más adelante «Excreción del amonio»)^{5,52-54}.

Secreción de bicarbonato. En las personas normales, como necesitan eliminar la carga diaria de ácido, prácticamente todo el HCO_3^- filtrado se reabsorbe. No obstante, la pérdida urinaria de HCO_3^- es una respuesta apropiada en los pacientes que padecen alcalosis metabólica (un pH arterial elevado, una alta concentración plasmática de HCO_3^-). Aunque se puede lograr una diuresis de HCO_3^- con sólo reducir su reabsorción, aparentemente, *las células intercaladas de tipo B del túbulo colector cortical secretan HCO_3^-* , lo que contribuye a la respuesta^{20,40,55,56}.

La diferencia entre las células intercaladas tipo B y las células tipo A es que las primeras *pueden invertir la polaridad de los transportadores en su membrana*. Los iones de H^+ y HCO_3^- se producen igual dentro de la célula, y los iones H^+ se secretan por la bomba H^+ -ATPasa. Sin embargo, éstas ahora están insertadas en la membrana basolateral y no en la luminal, y el destino del H^+ son ahora los capilares peritubulares (Fig. 11-7)^{40,56}. Los iones HCO_3^- , por otro lado, se secretan al lumen tubular mediante un intercambiador de aniones en la membrana luminal^{55,56}.

Acidez titulable

En el filtrado glomerular existen varios ácidos débiles que amortiguan la orina. Su capacidad para la amortiguación depende proporcionalmente de su cantidad y de su pK_a . Este último es importante porque la amortiguación máxima que aporta es a ± 1.0 unidad de pH del pK_a (véase Fig. 10-2). El HPO_4^{2-} , por su pK_a favorable ($\text{pK}_a = 6,80$) y por su alta tasa de excreción urinaria, es el amortiguador principal de la orina (Fig. 11-3), con una participación menor de otros ácidos débiles como la creatinina ($\text{pK}_a = 4,97$) y el ácido úrico ($\text{pK}_a = 5,75$).

Este proceso se denomina *acidez titulable*, ya que se cuantifica según la cantidad de NaOH que debe agregarse a la orina de 24 horas para que vuelva al pH plasmático (aproximadamente 7,40 en personas normales). En condiciones normales, los ácidos débiles amortiguan de 10 a 40 meq/día de H^+ .

La capacidad amortiguadora del fosfato se puede mostrar por el siguiente ejemplo (Tabla 11-1), según la ecuación de Henderson-Hasselbalch para el sistema $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$,

$$\text{pH} = 6,80 + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} \quad (11-7)$$

La proporción entre HPO_4^{2-} y el H_2PO_4^- es de 4:1 en el pH arterial de 7,40. Suponiendo que 50 mmol de fosfato se excreten en la orina (siendo el resto del fosfato filtrado reabsorbido), 40 mmol existirían como HPO_4^{2-} y 10 mmol como H_2PO_4^- en el filtrado glomeru-

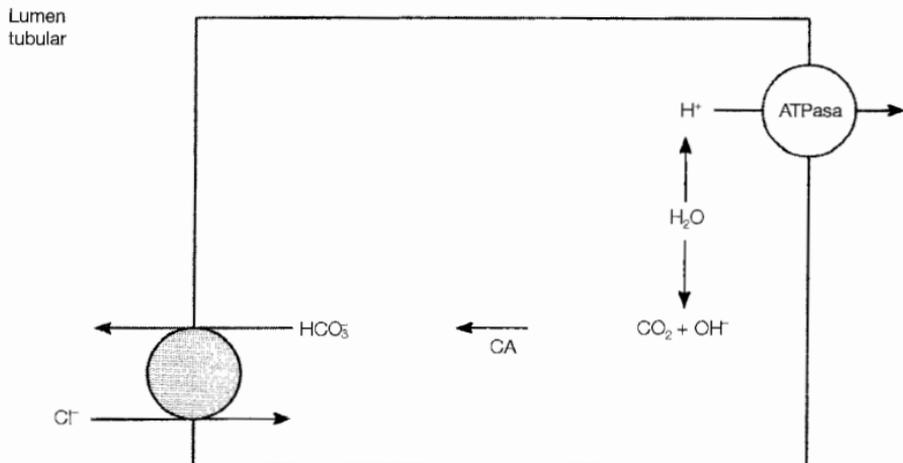


Figura 11-7. Mecanismos de transporte implicados en la secreción de bicarbonato al lumen tubular en las células intercaladas tipo B del túbulo colector cortical. El agua del interior de la célula se disocia formando hidrógeno y aniones de hidroxilo. Éste primero se secreta al capilar peritubular mediante la bomba H^+ -ATPasa de la membrana basolateral. Los aniones de hidroxilo se unen al CO_2 formando bicarbonato. Esta reacción la cataliza la anhidrasa carbónica (AC). El bicarbonato se secreta al lumen mediante los intercambiadores cloruro-bicarbonato en la membrana luminal. La energía necesaria para la secreción del bicarbonato procede del gradiente de cloruro favorable hacia la célula (una concentración luminal más alta que la celular).

lar. Supongamos que el pH se reduce en el túbulo proximal a 6,8 por la secreción de H^+ . Según la ecuación (11-7), la relación de HPO_4^{2-} con respecto al $H_2PO_4^-$ caerá a 1:1. Consecuentemente, vamos a tener 25 mmol de fosfato de HPO_4^{2-} y 25 mmol de $H_2PO_4^-$ en el túbulo, lo que significa la amortiguación de 15 mmol (o 15 millones de nanomol) de H^+ por el HPO_4^{2-} , mientras la concentración del H^+ libre sólo cambia de 40 nanomol/L (un pH de 7,40) a 160 nanomol/L (un pH de 6,80). De esta manera, hemos logrado amortiguar el 99,99% del H^+ secretado. Si el pH en los túbulos colectores llega a caer a 4,80 (una concentración de H^+ de 0,016 mmol/L), prácticamente todo el fosfato urinario estaría convertido ya al $H_2PO_4^-$, y así unos 39,5 mmol de H^+ estarían amortiguados a través de la conversión del HPO_4^{2-} al $H_2PO_4^-$ (Tabla 11-1).

Para resumir, se puede decir que la cantidad de H^+ amortiguado por el HPO_4^{2-} se incrementa a medida que desciende el pH del líquido tubular. Sin embargo, por debajo de un

Tabla 11-1. Efectos de un pH del líquido tubular sobre el amortiguamiento vía el HPO_4^{2-} cuando la excreción de fosfato está a 50 mmol

| Segmento | pH | Cantidad en mmol de | | Cantidad amortiguada por HPO_4^{2-} , mmol |
|-----------------|------|---------------------|-------------|--|
| | | HPO_4^{2-} | $H_2PO_4^-$ | |
| Filtrado | 7,40 | 40 | 10 | 0 |
| Túbulo proximal | 6,80 | 25 | 25 | 15 |
| Orina final | 4,80 | 0,5 | 49,5 | 39,5 |

pH de 5,5, prácticamente todo el fosfato urinario existiría en la forma H_2PO_4^- y así quedaría este sistema agotado, a menos que hubiera un incremento en la excreción de fosfato. En cierto grado, la administración de una carga ácida provoca la disminución de la reabsorción de fosfato⁵⁹ mediante la disminución de la actividad del cotransportador de Na^+ -fosfato, cuya función es la entrada del fosfato luminal dentro de la célula^{60,61}. Este efecto se logra bajando la afinidad del cotransportador al Na^+ ⁶¹ y porque el HPO_4^{2-} se convierte en H_2PO_4^- , que se une con menos avidez al cotransportador⁶². También los H^+ en exceso pueden competir por el sitio del Na^+ en el cotransportador, lo que disminuye aún más la reabsorción del fosfato⁶¹.

Sin embargo, la capacidad de la acidemia para inducir la fosfaturia es limitada en condiciones normales, y *la adaptación más importante a una carga ácida es en general el incremento de la excreción de NH_4^+* . Existe una excepción en los casos de la cetoacidosis diabética, en la que se secretan cantidades importantes de β -hidroxibutirato ($\text{pK}_a = 4,8$) (véase Cap. 25). Estos aniones de cetoácido actúan como amortiguadores urinarios aumentando la acidez titulable en hasta 50 meq/día⁶³. Este efecto se debe a la alta concentración de los aniones de cetoácido y también a la proximidad del pK_a del β -hidroxibutirato al pH ácido de la orina.

Excreción de amonio

La capacidad para eliminar los iones H^+ en forma de amonio da un elemento de flexibilidad a la regulación ácido-base renal, porque la tasa de producción de NH_4^+ y su excreción se pueden adaptar a las necesidades fisiológicas. Este proceso empieza con la producción en las células tubulares del amoníaco (NH_3)⁶⁴. A partir de ahí, parte del exceso del NH_4^+ se difunde libremente hacia el lumen tubular, donde se une con los iones de H^+ formando NH_4^+ :



Los iones NH_4^+ no son liposolubles, y por eso se encuentran «atrapados» en el lumen, ya que la retrodifusión no es posible.

Este orden de eventos sirve para explicar por qué el NH_3 es un amortiguador eficaz, aunque el pK_a de su sistema es de 9,0, lo que queda muy por encima del pH de la orina y el plasma. Cuando el pH urinario está en 6,0, por ejemplo, la relación del NH_3 al NH_4^+ es de 1.000. Esta cantidad mínima de NH_3 se agotaría enseguida al unirse con el H^+ . Sin embargo, esto no es así porque, al reducirse la concentración tubular de NH_3 , se provoca una mayor difusión desde las células. Esta capacidad de reponer la cantidad del amortiguador no existe con la acidez titulable, ya que una vez todo el HPO_4^{2-} está convertido en H_2PO_4^- , se ve agotada su capacidad de amortiguación.

Se ve claramente que este modelo es una simplificación excesiva. La excreción de NH_4^+ se puede dividir en tres pasos importantes: (1) la producción intracelular del NH_4^+ en el primer segmento de los túbulos proximales, (2) la reabsorción de parte del NH_4^+ luminal en el segmento grueso de la rama ascendente para ser reciclado como NH_3 en la médula y (3) la concentración intersticial de NH_3 en la médula se eleva y se difunde al lumen de los túbulos colectores medulares, y allí se queda atrapado como NH_4^+ al unirse con el H^+ secretado, de acuerdo con la teoría clásica^{64,65}.

Producción de NH_4^+ . El primer paso es la generación de NH_4^+ en las células tubulares mediante el metabolismo de los aminoácidos, especialmente la glutamina^{2,64,66}:



La primera de esas reacciones es catalizada por la glutaminasa fosfatodependiente y la segunda, por la deshidrogenasa glutámica⁶⁷. El metabolismo posterior del α -cetoglutarato produce dos iones de HCO_3^{2-} , y estos vuelven a la circulación sistémica mediante el cotransportador $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$ de la membrana basolateral (Fig. 11-4).

Nótese que es el NH_4^+ el que se forma inicialmente de estas reacciones que ocurren en el túbulo proximal, y no el NH_3 ^{68,69}. El NH_3 , siendo liposoluble, se difunde libremente a través de las membranas lumbales y basolaterales, mientras que el NH_4^+ , que es relativamente insoluble en los lípidos, se secreta solamente a través de la membrana luminal, ya que sólo allí se encuentran los transportadores transmembranosos necesarios⁷⁰. Aparentemente, la secreción del NH_4^+ la lleva a cabo, por lo menos en parte, el anti-transportador $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, que de esta manera también funciona como un intercambiador $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ (Fig. 11-4)⁷⁰⁻⁷².

Reciclaje medular. El NH_4^+ que se produce en el túbulo proximal existe en el lumen tubular en equilibrio con una cantidad bastante menor de NH_3 . Este NH_3 podría difundirse desde el lumen a los capilares peritubulares, y reducir así la secreción neta de ácido. Este efecto está minimizado por el pH urinario bajo, ya que éste reduce la concentración de NH_3 a niveles bastante más bajos que los del plasma. Sin embargo, tal como se muestra en la Figura 11-5, la acidez de la orina sólo llega a su máximo hacia el final de los túbulos colectores. Por lo tanto, es posible que los túbulos pierdan cantidades importantes de NH_3 , especialmente en los túbulos colectores medulares, donde se alcanzan niveles altos de NH_4^+ y NH_3 .

Las pérdidas potenciales de NH_3 luminal se controlan porque más del 75% del NH_4^+ tubular se *recicla dentro de la médula*, lo que hace que se mantenga por lo tanto una concentración intersticial alta de NH_3 (Fig. 11-8)^{65,69,73}. El primer paso de este proceso es la reabsorción de NH_4^+ en el segmento grueso de la rama ascendente mediante los portadores $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, donde el K^+ se sustituye por el NH_4^+ , y en un grado mucho menor se sustituye el K^+ por NH_4^+ en los canales de K^+ en la membrana luminal (véase Fig. 4-2)^{65,74}. La entrada del NH_4^+ reabsorbido en las células tubulares menos ácidas impulsa la ecuación (11-8) hacia la izquierda, produciendo NH_3 y H^+ . Los H^+ se secretan al lumen a través de un intercambiador de $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, donde favorecen la reabsorción de HCO_3^- , uniéndose con ellos con el resultado de la entrega de HCO_3^- a la circulación^{75,76}.

La membrana luminal tiene la característica excepcional de ser impermeable al NH_3 ⁷⁶. Por lo tanto, el NH_3 producido dentro de las células se difunde a través de la membrana basolateral al intersticio medular y, desde allí, a los segmentos donde haya una concentración menor de NH_3 . De esta manera, las células tubulares sirven para la entrega de NH_3 y para controlar el pH del líquido tubular. Como hemos mencionado anteriormente, una cantidad relativamente pequeña de secreción de H^+ , puede conducir a una reducción importante de pH (y a un desequilibrio del mismo) en estos segmentos nefrónicos que carecen de anhidrasa carbónica luminal (Fig. 11-6). Por lo tanto, parte del NH_3 se difundirá al segmento S_3 del túbulo proximal para su posterior reciclaje en el segmento

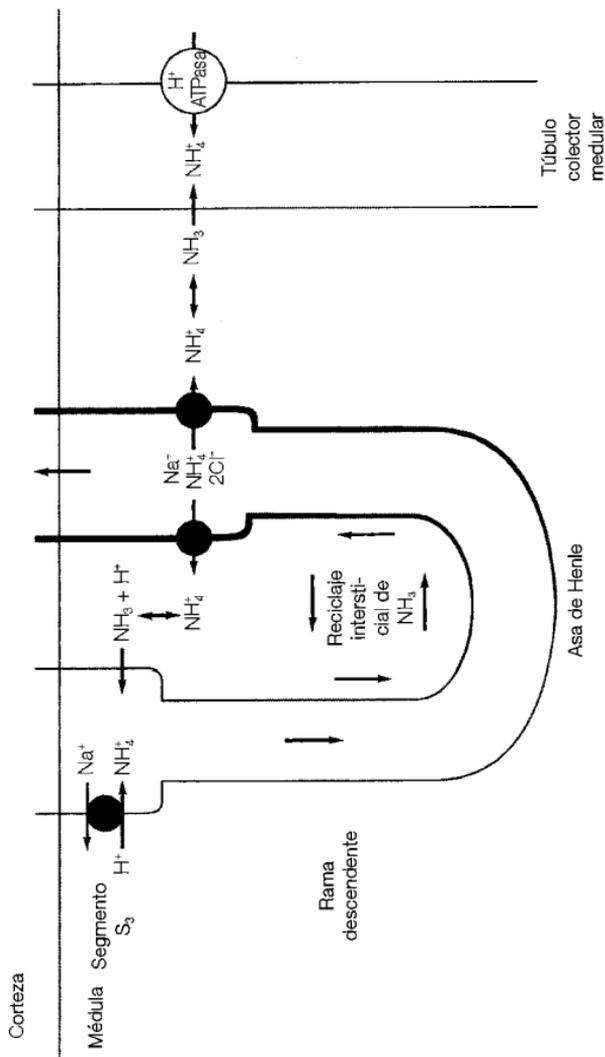


Figura 11-8. Representación esquemática del reciclaje de amoníaco dentro de la médula renal. A pesar de que la producción de NH_4^+ ocurre en el túbulo proximal, la mayor parte del NH_4^+ se ve reabsorbido en la rama ascendente gruesa, aparentemente mediante el desplazamiento del K^+ en el portador $\text{Na-K}^+-2\text{Cl}^-$ de la membrana luminal. Su disociación parcial a NH_3 y H^+ tiene lugar en el interior de las células tubulares, donde el pH es menos ácido. El NH_3 se difunde entonces al intersticio medular, en el cual alcanza concentraciones altas; luego vuelve a difundirse en los segmentos donde hay menor pH y, por lo tanto, tiene el gradiente más favorable. De este modo entran en el lumen del segmento S₃ del túbulo proximal y, lo que es más importante, al túbulo colector medular, donde la NH_3 se convierte en NH_4^+ y, por lo tanto, se queda atrapado para su posterior excreción.

grueso de la rama ascendente^{52,74}. El resultado final será el mantenimiento de una alta concentración intersticial medular de NH_3 , lo que favorece la secreción a los túbulos colectores medulares.

La hipercalcemia reduce la reabsorción de amonio en el segmento grueso de la rama (probablemente por una competición por los sitios de reabsorción del cotransportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$; véase más adelante «Concentración plasmática de potasio»), mientras la acidosis metabólica crónica favorece la reabsorción del amonio, ya que se produce un aumento de la producción y secreción de NH_4^+ por el túbulo proximal^{73,77}. Esto último es una respuesta apropiada, ya que el aumento en el reciclaje amónico consiguiente favorecerá la excreción de NH_4^+ y, por tanto, la reducción de la carga ácida.

Secreción de NH_3 a los túbulos colectores corticales y medulares. Al entrar en los túbulos colectores, el líquido tubular tiene una concentración relativamente baja de NH_3 por su reabsorción en el asa de Henle. Además, muchos segmentos de los túbulos colectores carecen de anhidrasa carbónica luminal^{28,54}. De este modo, la secreción persistente de H^+ (a través de la bomba H^+-ATPasa) resultará en una acidez urinaria máxima, lo que reducirá más los niveles de NH_3 en el líquido tubular. El resultado final es la producción de un gradiente relativamente alto, que favorece la difusión libre del NH_3 intersticial a los túbulos colectores, donde forman NH_4^+ (Fig. 11-8)^{5,69}.

Para conseguir una acumulación luminal de NH_4^+ (en los túbulos colectores) con la máxima eficiencia, las permeabilidades del NH_3 y el NH_4^+ tienen que ser diferentes de la del asa de Henle. En el último segmento del asa, la membrana luminal es permeable al NH_4^+ y no al NH_3 ; estas características permiten que se reabsorba el NH_4^+ sin la retrodifusión del NH_3 al lumen. Por otro lado, las membranas celulares de los túbulos colectores son altamente permeables al NH_3 y casi impermeables al NH_4^+ ⁷⁸. Consecuentemente, el NH_3 intersticial puede difundirse pasivamente al lumen donde se queda atrapado como NH_4^+ .

El resultado final es la secreción de NH_3 a lo largo de los túbulos colectores⁶⁵. El gradiente (de NH_3) es mayor en la médula interior, donde existe la concentración intersticial más alta. Sin embargo, el grado de secreción de NH_3 es casi equivalente en la corteza y en la médula, ya que el gradiente bajo se ve compensado por una permeabilidad mayor y una mayor superficie luminal^{65,67}.

Respuesta a los cambios de pH. Según este modelo, existen dos procedimientos para aumentar la excreción de NH_4^+ : incrementar la producción proximal de NH_4^+ de la glutamina, o bajar el pH urinario, lo que aumentará la difusión de NH_3 al lumen de túbulos colectores medulares (Fig. 11-9)⁶⁵. Después de una carga ácida, los humanos empezamos a aumentar la excreción de NH_4^+ al cabo de dos horas. Esto se debe principalmente a que la producción de orina más ácida mejora la eficiencia de la secreción de NH_3 en los túbulos colectores medulares⁷⁹. Se alcanza la excreción renal máxima de NH_4^+ en 5 ó 6 días, coincidiendo con un aumento en la reabsorción de glutamina y un aumento de la producción tubular de NH_4^+ (Fig. 11-10)^{5,79-81}.

La experimentación con animales nos confirma este orden de eventos. La actividad de la glutaminasa fosfatodependiente se aumenta en el primer día y la actividad deshidrogenasa glutámica al segundo o tercer día tras una carga ácida^{82,83}. Sin embargo, la excreción de NH_4^+ se ve aumentada desde el primer día y llega a un nivel más alto de lo

que pueda explicar por el aumento de actividad enzimática; esta respuesta puede reflejar una mejora en la captura del NH_4^+ o un incremento de la captación celular de glutamina^{82,83}.

El primer paso de este incremento de la adaptación del metabolismo de glutamina con la acidemia es un incremento en la captación en las células del túbulo proximal*. En condiciones normales, la mayor parte de la glutamina filtrada se reabsorbe mediante el cotransporte con el Na^+ , impulsado por un gradiente electro químico favorable a la difusión pasiva de Na^+ hacia las células (véase pág. 75). En una situación de acidemia, la captación de glutamina sodiodependiente se produce también desde los capilares peritubulares a través de la membrana basolateral^{84,85}. Los capilares peritubulares son una fuente rica en glutamina, ya que sólo el 20% de la glutamina del flujo plasmático renal, y por tanto sólo el 20% de la glutamina que entra en el riñón, se filtra en el glomérulo normalmente.

Una vez dentro de las células tubulares proximales, el metabolismo de la glutamina dependerá del pH: se aumentará apropiadamente con la acidemia y disminuirá con la alcalemia^{68,69}. No conocemos por completo como se lleva a cabo esto, ya que varios factores desempeñan papeles importantes en este proceso. En las situaciones de acidemia, por ejemplo, el aumento de producción de NH_4^+ puede ser, principalmente, por un aumento de la actividad de las enzimas involucradas en su producción, tales como la glutaminasa fosfatodependiente (favoreciendo el metabolismo de glutamina a glutamato), la glutamato deshidrogenasa (favoreciendo el metabolismo de glutamato a α -cetoglutarato) y la deshidrogenasa de α -cetoglutarato (favoreciendo el metabolismo de α -cetoglutarato)^{66,82}. Estos cambios en la actividad enzimática sólo se producen en el túbulo proximal⁸², lo que concuerda con el hecho de que es allí donde se aumenta la producción de NH_4^+ en las situaciones de acidemia⁶⁸.

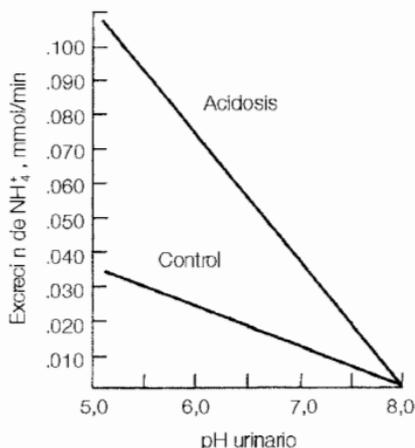


Figura 11-9. Efecto del pH urinario y arterial sobre la excreción de NH_4^+ . El descenso del pH (es decir, la acidemia) provoca un aumento en la producción celular de NH_4^+ de la glutamina. El descenso del pH urinario provoca que se atrape el NH_3 en forma de NH_4^+ en el túbulo colector medular. (Adaptado con autorización de Pitts RF, Fed Proc 7:418, 1948.)

* El aumento de la captación de glutamina provoca una reducción inicial en la concentración plasmática de glutamina⁸⁰, seguida por un aumento en la liberación de glutamina de los músculos esqueléticos debido parcialmente a la activación de la sintetasa glutamínica.

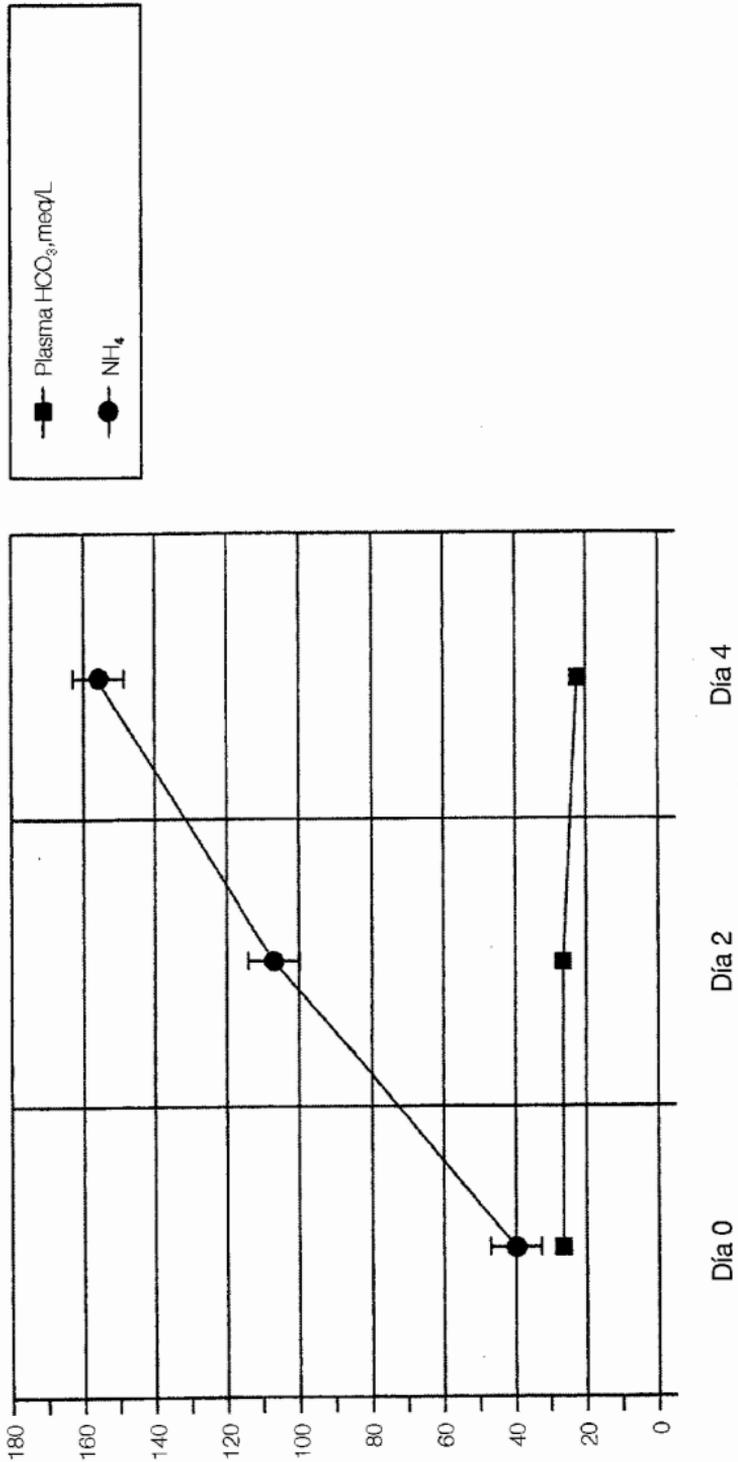


Figura 11-10. Efecto de la carga alimentaria de ácido sobre la concentración plasmática de HCO_3^- y sobre la excreción de NH_4^+ . Éste último se aumenta aproximadamente cuatro veces cuando se reduce la concentración plasmática de HCO_3^- en sólo unos pocos meq/L. (Datos utilizados con autorización de Welbourne T, Weber M, Bank N, J Clin Invest 51:1852, 1972.)

Se supone que el metabolismo proximal de la glutamina responde a cambios del pH celular que se iguala al pH del líquido extracelular (véase más adelante «pH extracelular»). Puede que sea el *gradiente de pH entre el citosol y la mi-tocondria* lo que constituye la señal para cambiar la tasa de producción del NH_4^+ ^{66,86}. Otros factores no identificados también pueden influir: entre ellos figurará la secreción aumentada de glucocorticoides^{87,88}.

A pesar del mecanismo involucrado, el resultado final es que la producción de NH_4^+ puede experimentar un aumento desde su valor normal de 30 a 40 meq/día, hasta llegar a más de 300 meq/día en situaciones de acidosis metabólica^{63,89}. Esta respuesta contrasta mucho con la capacidad limitada para impulsar la excreción de acidez titulable y además es apropiada, ya que por cada NH_4^+ producido hay una generación equimolar de un HCO_3^- a través del metabolismo de α -cetoglutarato². Al devolver estos HCO_3^- a la circulación sistémica, se subirá la concentración plasmática hacia su valor normal.

pH urinario

La Figura 11-5 muestra cómo el pH tubular disminuye progresivamente y llega a su nivel más bajo en los túbulos colectores medulares. En los humanos, el pH mínimo que se puede conseguir es de 4,5 a 5,0; esto representa el gradiente máximo de H^+ entre el plasma y el líquido tubular que está a casi 1:1.000 (3 unidades logarítmicas). La incapacidad de acidificar la orina más puede que refleje el límite de la potencia de la bomba H^+ -ATPasa, o el límite de la impermeabilidad del epitelio tubular para prevenir la retrodifusión pasiva de los iones H^+ fuera del lumen.

Esta capacidad de bajar el pH urinario es importante, porque de ella depende la producción de la acidez titulable y el NH_4^+ , ya que incrementa ambos a medida que cae el pH (Tabla 11-1, Fig. 11-9). Si fuera el límite inferior del pH más alto, de 5,5 a 6,0 (todavía menor que el del plasma), la acidez titulable y la excreción de NH_4^+ disminuirían y la eliminación de la carga ácida diaria no sería posible. Éste es, aparentemente, el mecanismo que produce la acidemia en los pacientes de la acidosis tubular renal de tipo 1 (distal) (véase Cap. 19).

La dependencia de la acidez titulable y de la producción de NH_4^+ del pH, hace que los dos procesos (y la reabsorción de HCO_3^-) se produzcan a lo largo de las nefronas a medida que la orina se hace más ácida. El hecho de que uno de los procesos ocurra preferentemente en una parte de la nefrona se puede comprender a través del principio isohídrico, que declara que los tres sistemas de amortiguamiento tienen que estar en equilibrio:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[0,03\text{P}_{\text{CO}_2}]} = 6,8 + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = 9,0 + \log \frac{[\text{NH}_3]}{[\text{NH}_4^+]}$$

De esta manera, al secretarse un ion de H^+ será preferentemente amortiguado por el sistema que tenga la concentración más alta y/o el que tenga el pK_a más cercano al pH del líquido tubular⁶⁹. En el túbulo proximal, la mayoría de los H^+ secretados se utilizan para la reabsorción del HCO_3^- , y la actividad de la anhidrasa carbónica es la que minimiza la

reducción del pH. En este segmento es donde se secreta también la mayor parte del NH_4^+ al lumen y donde se amortigua la mitad del HPO_4^{2-} (Tabla 11-1). Por otro lado, la mayor parte del H^+ secretado en el túbulo colector medular (donde la orina alcanza su menor pH) se une al NH_3 secretado, ya que prácticamente todo el HCO_3^- ha sido reabsorbido y la mayor parte del HPO_4^{2-} ha sido amortiguada (ocurre cuando el pH llega a bajar de 5,8, es decir, más de 1 unidad de pH de su pK_a de 6,8).

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN RENAL DE HIDRÓGENO

Hemos dedicado la sección anterior a exponer la forma en que el riñón secreta los iones H^+ . En ésta vamos a repasar los factores que determinan la cantidad exacta de H^+ que hay que secretar. El *pH extracelular* (que normalmente se determina en una muestra de sangre arterial) es el regulador fisiológico principal de este proceso, ya que permite una variación día a día en la excreción de ácidos, según la carga alimentaria de los mismos. Por añadidura, la tasa de secreción de H^+ se ve influida por otros factores, como el volumen circulatorio efectivo, la aldosterona, la concentración plasmática de K^+ y la hormona paratiroidea.

pH extracelular

La excreción neta de ácidos tiende a variar inversamente con respecto al pH extracelular. La acidemia, se caracteriza por una caída del pH extracelular (o una subida de la concentración de H^+) y está relacionada con un incremento en la acidificación proximal y distal⁹⁰⁻⁹³. Esto se manifiesta en el túbulo proximal mediante cuatro cambios:

- Un aumento en el intercambio luminal de Na^+-H^+ ^{90,91,94}, respuesta que puede ser debida a la unión del exceso de H^+ a un sitio modificador en el intercambiador, o a la síntesis de moléculas nuevas de intercambiador, ya que existen pruebas de un aumento del mRNA del antiportador Na^+-H^+ .
- Un aumento de la actividad de la bomba H^+-ATPasa ¹³.
- Un aumento en la actividad del cotransportador $\text{Na}^+-3\text{HCO}_3^-$ de la membrana basolateral, para permitir la devolución del HCO_3^- producido en las células a la circulación sistémica^{91,94,96}.
- Un aumento en la producción de NH_4^+ a partir de la glutamina⁶⁸.

Por otro lado, el aumento de la acidificación en los túbulos colectores se debe aparentemente a la inserción de las bombas citoplasmáticas de H^+-ATPasa en la membrana luminal de las células secretoras de ácido^{40,57,97}, especialmente en el conducto colector medular exterior⁹⁷. La consiguiente caída del pH en estos segmentos provocará la difusión del NH_3 intersticial al lumen, donde se queda atrapado como NH_4^+ (Fig. 11-4)⁷⁹. El resultado final de la acidificación aumentada es una producción alta de HCO_3^- mediante los túbulos. El retorno de este HCO_3^- a la circulación sistémica incrementaría el pH hacia su nivel normal.

Se cree que el pH extracelular controla la excreción neta de ácido, en parte, mediante una *alteración paralela, aunque menor, del pH en las células tubulares renales*⁹⁸⁻¹⁰⁰. Se ha demostrado en experimentos con células del túbulo renal proximal en cultivo que este efecto local es independiente de otros factores. Bajando el pH del líquido del cultivo se consiguió un incremento significativo en la actividad del intercambiador luminal $\text{Na}^+ - \text{H}^{+100}$. Se cree que este efecto se debe a la activación de proteínas sensibles al pH¹⁰¹.

La manera en que el pH extracelular cambia con el pH intracelular, varía según el trastorno ácido-básico. Un incremento del P_{CO_2} , por ejemplo, bajará el pH extracelular y producirá una acidificación celular rápida, ya que el CO_2 atraviesa las membranas celulares libremente.

Los efectos que producen las alteraciones de la concentración plasmática de HCO_3^- no son tan directos, ya que la naturaleza lipídica de la membrana celular impide su difusión transcelular. Sin embargo, las salidas mediante portador de HCO_3^- en las membranas basolaterales del túbulo proximal (el cotransportador $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$)^{98,99} y de la nefrona distal (el intercambio $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$)¹⁰² se ven afectadas por el gradiente transmembrano de HCO_3^- . Cuando el pH bajo se debe a una caída del HCO_3^- , su gradiente será más favorable a la salida de HCO_3^- de la célula y bajará de esta manera el pH celular (Fig. 11-11)^{98,99}. La excreción de ácido que viene a continuación subirá los pH intra y extracelular hacia sus niveles normales. De este modo, lo que se está regulando en realidad es el *pH intracelular*^{102,103}.

Estos cambios adaptativos del pH celular están controlados por el pH extracelular mismo, y no por la concentración de HCO_3^- o el P_{CO_2} , ya que cuando subimos o bajamos ambas concentraciones conjuntamente para que quede el pH constante, *no conseguimos alterar el pH celular*⁹⁸. Por consiguiente, en esta situación no hay cambios en la excreción neta de ácido⁹².

Acidosis metabólica. La acidemia en este caso se debe a la *reducción* de la concentración plasmática de HCO_3^- . La excreción neta de ácidos se ve aumentada apropiadamente y a menudo de forma espectacular en este trastorno, empezando durante el primer día y alcanzando su máximo al cabo de 5 ó 6 días (Fig. 11-10)^{5,79,104}. Esta respuesta se lleva a cabo mediante el aumento de la excreción de NH_4^+ principalmente, y eso se consigue por un aumento de la secreción proximal de NH_4^+ ^{68,97} y por un aumento en la secreción distal de H^+ ^{40,97}.

El aumento de la excreción de acidez titulable, en cambio, está limitado por la cantidad de fosfato urinario, y generalmente se ve aumentado de forma modesta por una inhibición de la reabsorción de fosfato inducida por la acidemia⁵⁹⁻⁶². La acidez titulable es significativa sólo en el caso excepcional de la cetoacidosis diabética, donde se excretan aniones de cetona (especialmente β -hidroxibutirato) que aumentan la acidez titulable. La excreción neta de ácido, en esta situación, puede sobrepasar los 500 meq/día^{63,89}, lo que genera una cantidad equivalente de HCO_3^- en el líquido extracelular.

La relación entre el pH celular y la excreción neta de ácido se puede comprender en términos del estado estable. Supongamos que una persona normal empieza con una dieta alta en proteínas y así genera más ácido. Al cabo de unos días aumentará su excreción neta de ácido para adaptarse a este nivel nuevo de producción ácida. De este modo

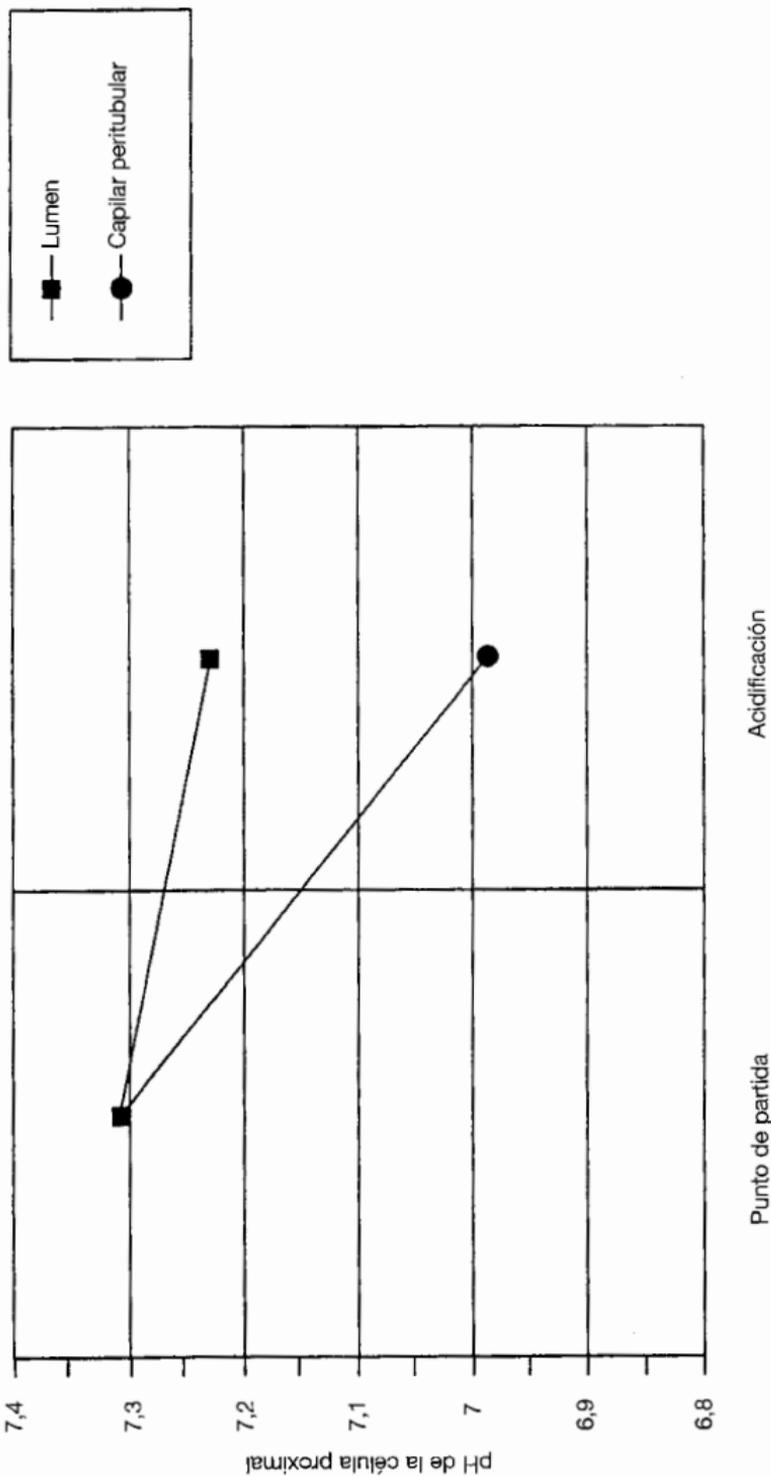


Figura 11-11. Efectos de la disminución de la concentración de HCO_3^- y el pH del líquido del lumen tubular (cuadrados) o del capilar peritubular (círculos) sobre el pH de la célula proximal. Sólo los cambios de pH en el capilar peritubular provocan una caída significativa del pH celular. Este efecto se lleva a cabo, aparentemente, mediante el cotransportador $\text{Na}^+-3\text{HCO}_3^-$. (Datos utilizados con autorización de *Alpern RJ, Chambers M, J Clin Invest 78:502, 1986.*)

llegará a un nuevo estado estable, pero, para lograr esto, la concentración plasmática de HCO_3^- tendría que haber caído para provocar (mediante un pH celular bajo) este nuevo nivel de la secreción ácida. Este proceso es bastante eficiente. La Figura 11-10 muestra que, por ejemplo, una reducción de 4 a 5 meq/L en la concentración plasmática de HCO_3^- provocaría que la excreción de NH_4^+ se cuadruplicara.

Alcalosis metabólica. Por otro lado, el aumento del pH en la alcalosis metabólica se debe a un aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- . La respuesta normal a una carga de HCO_3^- es la excreción del exceso de HCO_3^- mediante la disminución de su reabsorción y su secreción en el túbulo colector cortical^{21,55,56}. La secreción, como se expuso antes, la lleva a cabo una subpoblación de células corticales intercaladas que tienen la capacidad de insertar las bombas H^+ -ATPasa en la membrana basolateral más que en la luminal (Fig. 11-7)⁴⁰.

Esta respuesta protectora de excreción de bicarbonato es extremadamente eficiente. La administración a personas normales, por ejemplo, de una cantidad tan alta como 1.000 meq de NaHCO_3 /día, sólo induciría una elevación menor de la concentración plasmática de HCO_3^- , ya que prácticamente todo el exceso de HCO_3^- se elimina en la orina¹⁰⁵. De este modo, sólo se mantiene una alcalosis metabólica cuando existe un defecto en la excreción de HCO_3^- , y habitualmente esto se debe a una depleción del volumen efectivo o del cloruro (véase más adelante).

Acidosis y alcalosis respiratorias. Los trastornos de la ventilación alveolar provocan alteraciones en la eliminación de CO_2 y, por consiguiente, alteraciones en el P_{CO_2} . La hiperventilación primaria, por ejemplo, aumenta la pérdida de CO_2 y resulta en una caída del P_{CO_2} (hipocapnia) y una subida del pH que se denomina *alcalosis respiratoria*. La hipoventilación primaria, por otro lado, perjudica la eliminación de CO_2 y provoca una subida del P_{CO_2} (hipercapnia) y una caída del pH denominada acidosis respiratoria. Aunque la corrección de estas condiciones requiere restablecer la ventilación alveolar normal, el riñón tiene la capacidad de minimizar estas alteraciones mediante la variación de la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- .

De acuerdo con la ecuación (11-3), el pH extracelular está en función de la relación $\text{HCO}_3^-/P_{\text{CO}_2}$. De este modo, el pH *puede mantenerse cerca de su nivel normal en los casos de trastornos ácido-básicos si el P_{CO_2} y la concentración de HCO_3^- cambian en la misma dirección y en un grado equivalente*. Consecuentemente, un aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- sería una respuesta apropiada a una hipercapnia, y una disminución de la concentración plasmática de HCO_3^- sería una respuesta apropiada a una hipocapnia (véanse Caps. 20 y 21).

Estas respuestas se llevan a cabo mediante el efecto que tiene el P_{CO_2} en el pH intracelular, que a su vez controla la excreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- (Figs. 11-12)^{57,92,93}. En los casos de la acidosis respiratoria crónica, por ejemplo, existe un incremento en la secreción neta de ácidos (principalmente NH_4^+), con la consiguiente generación de iones nuevos de HCO_3^- en el plasma¹⁰⁶. El resultado final, en el estado estable (se alcanza al cabo de 5 a 6 días), es un aumento de P_{CO_2} parcialmente compensado por un *aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- de una media de 3,5 meq/L por cada aumento de P_{CO_2} del 10 mm Hg*¹⁰⁷.

La respuesta renal en los casos de alcalosis respiratoria crónica es la contraria. En esta situación, la subida paralela del pH intracelular reduce la secreción de H^+ , lo que conduce a una pérdida urinaria de HCO_3^- y la disminución de la excreción de NH_4^+ ^{108,109}. Esto se manifiesta como una caída de la concentración plasmática de HCO_3^- a una media de 5 meq/L por cada caída de P_{CO_2} de 10 mm Hg¹⁰⁸.

Acidosis metabólica crónica frente a acidosis respiratoria crónica. Aunque las alteraciones crónicas ácido-básicas metabólicas y respiratorias pueden resultar en cambios semejantes de pH extracelular, la respuesta renal es muy diferente, lo que demuestra el papel del pH intracelular en el control de la magnitud de acidificación^{110,111}. En la acidosis metabólica crónica, por ejemplo, la carga diaria de ácido tiene que aumentarse para que se mantenga la acidemia (como en la diarrea crónica). Como consecuencia, la excreción neta de ácido y de NH_4^+ se mantienen incrementadas (Fig. 11-13).

Esta misma respuesta ocurre en la acidosis respiratoria, ya que se generan iones nuevos de HCO_3^- produciendo una elevación compensatoria de la concentración plasmática de HCO_3^- ^{92,106}. Se logra un nuevo estado estable donde el pH está parcialmente corregido, aunque la carga diaria de ácido procedente del metabolismo de proteínas será normal (suponiendo que no existan cambios en el consumo alimentario). Como consecuencia, por consiguiente, no existe necesidad de aumentar la excreción de NH_4^+ en la acidosis respiratoria y, por tanto, la concentración urinaria NH_4^+ vuelve a bajar a niveles semejantes a los del control (Fig. 11-13)¹¹⁰.

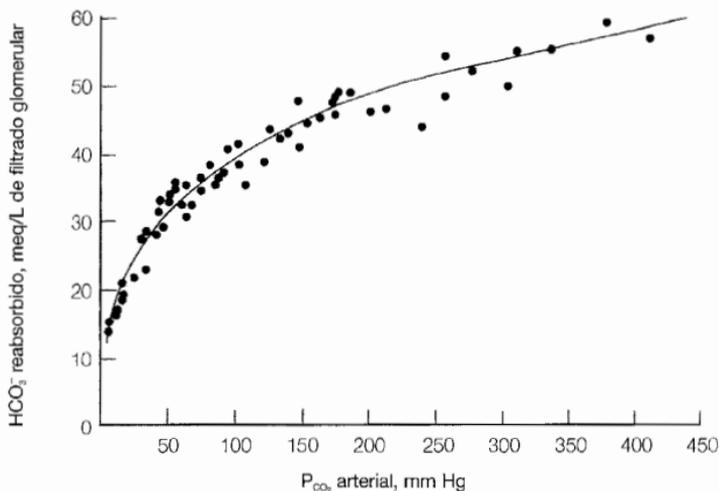


Figura 11-12. Relación entre el P_{CO_2} arterial y la reabsorción de HCO_3^- . Nótese que la curva es más empinada en el intervalo fisiológico (P_{CO_2} de 15 a 90 mm Hg). (Tomado de Rector FC Jr, Seldin DW, Roberts AD Jr, Smith JS, J Clin Invest 39:1706, 1960, con autorización de la American Society for Clinical Investigation.)

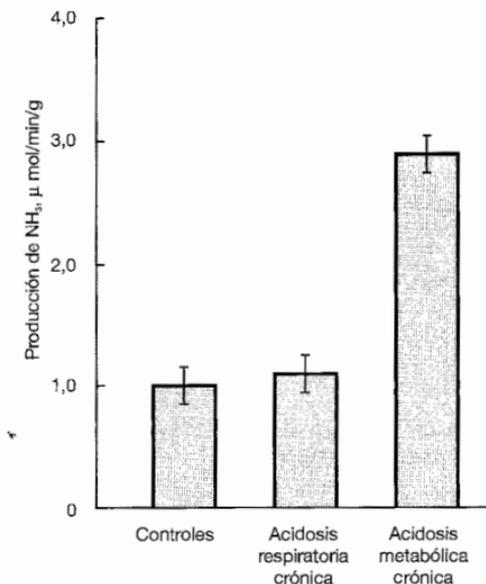


Figura 11-13. Producción de amoniaco en riñones aislados y perfundidos de ratas de control, otras con acidosis respiratoria crónica y otras con acidosis metabólica crónica de tres días de duración. La producción de amoniaco se ve aumentada sólo en la acidosis metabólica, a pesar de una reducción de pH equivalente de 7,30 en los dos grupos de acidosis. (Utilizado con autorización de Rodriguez-Nichols F, Laughrey E, Tannen RL, Am J Physiol 247:F896, 1984.)

Para resumir, la excreción neta de ácido y de NH_4^+ se encuentran aumentadas en la acidosis metabólica crónica, pero no en la acidosis respiratoria crónica, aunque tengan el mismo grado de acidemia. Este hallazgo, aparentemente paradójico, lo explica la existencia de un pH intracelular diferente en los túbulos proximales en cada condición^{111,112}. Tanto la acidosis metabólica como la respiratoria producen un efecto similar en la membrana basolateral: el descenso del pH celular, a través de la salida de iones HCO_3^- con un gradiente a favorable en la acidosis metabólica, y a través de la entrada de CO_2 en la acidemia respiratoria^{96,99}.

La respuesta de la membrana luminal, sin embargo, es muy distinta. En la acidosis metabólica, la concentración plasmática de HCO_3^- y por tanto, la carga de HCO_3^- en el filtrado glomerular, están reducidas. Por consiguiente, hay menos HCO_3^- disponible para la reabsorción proximal a través del intercambio con $\text{Na}^+\text{-H}^+$. En cambio, en la acidosis respiratoria crónica, la concentración plasmática de HCO_3^- y por lo tanto la filtración glomerular, está aumentada. Este incremento del HCO_3^- tubular hace que se reabsorban más¹¹³. Es importante que tengamos en cuenta que el gradiente transcelular de Na^+ pone un límite a la acidificación proximal, ya que suministra la energía necesaria para el antiportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$. De este modo, al disponer de más tampón, se puede secretar una mayor cantidad de H^+ sin que se reduzca excesivamente el pH del líquido tubular¹¹³.

El resultado final de este aumento de la extrusión de H^+ de la célula es la corrección hacia la normalidad del pH celular de los túbulos proximales en la acidosis respiratoria

crónica^{111,112} *. Esto significa la desaparición del estímulo para aumentar la secreción de NH_4^+ , mientras que en la acidosis metabólica crónica el pH celular se mantiene bajo¹¹². Se puede explicar también de la misma manera el hecho de que en la acidosis metabólica crónica, la expresión del mRNA del intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ se ve aumentada, pero no sucede así en la acidosis respiratoria crónica⁹⁸.

Volumen circulante efectivo

El volumen efectivo de la circulación influye en la reabsorción de bicarbonato, siendo el efecto más importante, el aumento de capacidad de reabsorción en las situaciones de depleción de volumen¹¹³⁻¹¹⁵. La Figura 11-14 demuestra, por ejemplo, que al aumentar la concentración plasmática de HCO_3^- mediante la infusión de NaHCO_3 , se produce una meseta en la reabsorción de HCO_3^- a un nivel de 26 meq/L (véase pág. 88). Esta respuesta es oportuna, ya que prácticamente todo el HCO_3^- en el filtrado glomerular se reabsorbe siempre que la concentración plasmática de HCO_3^- quede dentro del intervalo normal. Una vez que la concentración plasmática de 26 meq/L está superada, empieza la excreción del exceso de HCO_3^- para evitar una retención inapropiada.

En comparación, si inducimos una hipovolemia previamente mediante la administración de diuréticos, la reabsorción neta de HCO_3^- sigue aumentando, incluso cuando superemos el nivel de 35 meq/L (Fig. 11-14). Se puede demostrar este efecto en perso-

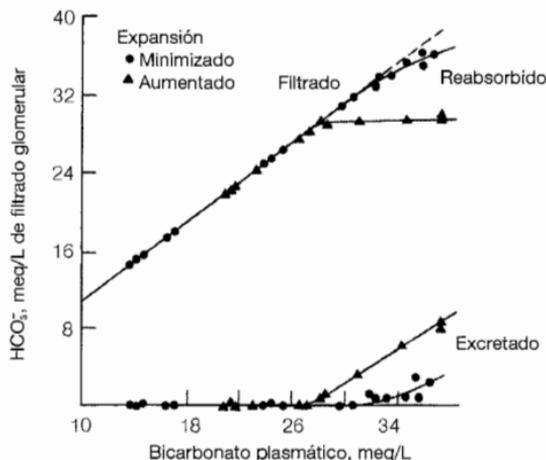


Figura 11-14. La relación entre el P_{CO_2} arterial y el HCO_3^- reabsorbido. Nótese que la curva está más empinada dentro del intervalo fisiológico (P_{CO_2} de 15 a 90 mm Hg). (Tomado de Rector FC Jr, Seldin DW, Roberts AD Jr, Smith JS, J Clin Invest 39:1706, 1960, utilizado con autorización de la American Society for Clinical Investigation.)

* Es probable que la acidificación distal sea igual en la acidosis metabólica y respiratoria⁹⁸, ya que el efecto confuso de aumentar la reabsorción de HCO_3^- se limita, principalmente, al túbulo proximal. Sin embargo, la conservación de las funciones distales en la acidosis respiratoria crónica no produce un incremento significativo de la excreción neta de ácido, ya que prácticamente toda la producción urinaria de NH_4^+ se ubica en la parte proximal^{98,99}. En este trastorno, por lo tanto, la falta de aumento proximal de la producción¹¹⁰ de NH_4^+ pone un límite al grado de aumento distal en la excreción neta de ácido.

nas normales simplemente dándoles una dieta baja en sal (10 meq/día), lo que basta para incrementar su capacidad de reabsorción en 4 meq/L aunque el sujeto siga euvo-lémico¹¹⁶.

La relación entre la depleción de volumen y el transporte de HCO_3^- es de importancia clínica en los pacientes de alcalosis metabólica, los cuales sufren una incapacidad de excretar el exceso de HCO_3^- y restaurar su equilibrio ácido-básico¹¹⁷. En esta situación, *el intento de mantener el volumen mediante la prevención de las pérdidas urinarias de NaHCO_3 se produce a costa del pH sistémico.*

Cuatro factores, por lo menos, participan en esta alteración de la excreción de HCO_3^- : (1) una reducción de la velocidad de filtración glomerular (VFG), (2) la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, (3) la hipocloremia y (4) una hipocalcemia simultánea debida a pérdidas urinarias o gastrointestinales (véase más adelante)^{114,127-129}. La reducción del VFG puede tener una participación en ciertos pacientes. No es probable que tenga un papel importante, ya que el aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- mantendrá la carga filtrada de HCO_3^- . Además, muchos de los pacientes mantienen una VFG relativamente normal; en esta situación tendría que ser el aumento de reabsorción lo que produjera esta falta de excreción de HCO_3^- ^{117,119}.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona. La hipovolemia induce la secreción de renina, lo cual puede aumentar la secreción neta de H^+ y, por tanto, la reabsorción de HCO_3^- , de varias maneras. La angiotensina II es potente estimuladora del transporte de HCO_3^- en la primera parte del túbulo proximal, ya que activa el antiportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ luminal y el cotransportador $\text{Na}^+\text{-3HCO}_3^-$ basolateral^{120,121}.

Sin embargo, la importancia fisiológica de esta respuesta para mantener el equilibrio ácido-básico es incierta. La angiotensina II aumenta la reabsorción de HCO_3^- en la primera parte del túbulo proximal hasta tal punto que deja poco HCO_3^- para ser reabsorbido en la última parte del túbulo^{122,123}. De esta forma, el efecto neto sobre el control del HCO_3^- puede ser neutral, ya que la función principal de la angiotensina II en el túbulo proximal es el aumento de la reabsorción del NaCl y el agua para la restauración del volumen extracelular¹²².

La aldosterona puede que tenga un papel importante mediante la estimulación de la bomba $\text{H}^+\text{-ATPasa}$ Na^+ -independiente a lo largo de la nefrona distal, incluyendo las células intercaladas en el túbulo colector cortical y las células en los túbulos colectores medulares exteriores e interiores¹²⁴⁻¹²⁶. La aldosterona aumenta el segundo paso de la acidificación distal, fomentando la extrusión de HCO_3^- de las células a los capilares peritubulares mediante el intercambiador $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$ basolateral^{102,127}.

La aldosterona también puede producir indirectamente un aumento de secreción neta de H^+ mediante la estimulación del transporte de Na^+ en una población de células distinta: las células principales del túbulo colector cortical (véase Cap. 6)^{36,37,114}. La reabsorción de los iones catiónicos de Na^+ genera una diferencia de potencial negativa en el lumen; este gradiente eléctrico favorece la acumulación luminal de H^+ mediante la minimización de la retrodifusión.

* La capacidad de la aldosterona para aumentar la pérdida urinaria de H^+ puede ayudar al desarrollo de la alcalosis metabólica en los trastornos donde existe un exceso primario de mineralocorticoide, como el hiperaldosteronismo primario (véase Cap. 18).

Depleción clorúrica. La hipocloremia suele acompañar la alcalosis metabólica, ya que los dos iones H^+ y Cl^- se pierden conjuntamente en los pacientes mediante vómitos o terapia diurética. La reducción de la concentración de Cl^- en el filtrado glomerular es capaz de aumentar la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- mediante factores Na^+ dependientes y otros Na^+ independientes. Se ha propuesto, por ejemplo, que el efecto que produce la hipocloremia se debe a que en las situaciones de depleción de volumen existe un nivel alto de reabsorción de Na^+ , frecuentemente con el resultado de una concentración urinaria de Na^+ por debajo de 5 a 10 meq/L. Si, como es el caso en las personas normales, la concentración de Na^+ del filtrado es de 145 meq/L y la del Cl^- es de 115 meq/L, entonces sólo se pueden reabsorber 115 meq/L de Na^+ con Cl^- . Debido a que el Cl^- el anión reabsorbible cuantitativamente más importante del filtrado, se tiene que secretar H^+ o K^+ para que se mantenga la neutralidad eléctrica a medida que se reabsorbe el Na^+ restante. Estos procesos de secreción, que ocurren principalmente en los túbulos colectores, adquieren más importancia cuando existe hipocloremia, una situación donde se puede reabsorber una menor cantidad de Na^+ con Cl^- . El resultado final es de una secreción de H^+ aumentada, una reabsorción de HCO_3^- aumentada y una alcalosis metabólica persistente.

Se puede demostrar la importancia de la situación de volumen y la capacidad de reabsorción del anión observando la respuesta a una infusión de Na_2SO_4 (el SO_4^{2-} es un anión con poca capacidad de reabsorción). En un sujeto euvolémico, Na_2SO_4 se excreta en la orina rápidamente. Sin embargo, en sujetos hipovolémicos se retiene el Na^+ (parcialmente por la acción de la aldosterona) y, dado que el SO_4^{2-} es poco reabsorbible, las secreciones de H^+ y K^+ se incrementan (Fig. 11-15)¹²⁹. En comparación, la administración de $NaCl$ en esta última situación resultará en la reabsorción del Na^+ y del Cl^- sin ningún efecto sobre la secreción de H^+ o K^+ .

La capacidad de reabsorción del anión crea una situación paradójica en estos pacientes que padecen a la vez hipovolemia y alcalosis metabólica, ya que la administración de ácido no corregiría necesariamente su alcalemia. Si se les administra HNO_3 , por ejemplo, siendo el NO_3^- relativamente no reabsorbible, será amortiguado por el HCO_3^- extracelular:



Al llegar el $NaNO_3$ al túbulo colector cortical, el Na^+ se reabsorbe a cambio de una secreción aumentada de H^+ . Esto es semejante al destino del Na_2SO_4 en la Figura 11-5. El

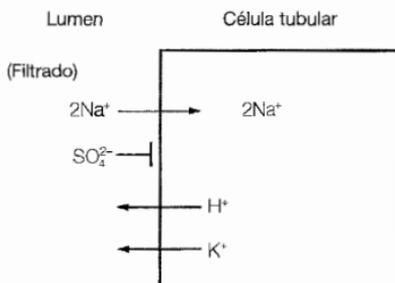


Figura 11-15. Sucesos que ocurren después de la reabsorción de Na^+ a través de la membrana luminal de las células del túbulo colector cortical. En una situación de avidez por el sodio, la llegada del Na^+ con un anión no reabsorbible al túbulo colector cortical aumenta la secreción de H^+ y K^+ . En comparación, si el Na llega como $NaCl$ a este segmento, será reabsorbido junto con el Cl^- , sin excesivos cambios en la secreción de H^+ y K^+ .

resultado sería la excreción del HNO_3 administrado en forma de NH_4NO_3 ¹³⁰. Consecuentemente, el pH arterial no cambiará, ya que la orina será ácida a pesar de la alcalemia sistémica.

En comparación, si se da HCl, su amortiguamiento por el HCO_3^- resultará en la generación de NaCl, que al llegar al túbulo colector cortical será reabsorbido de forma equivalente y no habrá intercambio $\text{H}^+ - \text{Na}^+$. El resultado sería la retención del H^+ administrado para corregir la alcalemia.

Lo que hay que hacer en estos casos es intentar aumentar la excreción de HCO_3^- y así, en vez de HCl, se les administrará NaCl (suero) para expandir el volumen, lo que finalmente conducirá a la excreción del HCO_3^- en forma de NaHCO_3 . En comparación, la administración del Na^+ unido a otro anión no reabsorbible, como SO_4^{2-} , no sería eficaz. Por lo tanto, la corrección de una alcalosis metabólica en pacientes con depleción de volumen (ávidos del Na^+) requiere la *administración del único anión reabsorbible, el Cl^- , en forma de NaCl, HCl, y si existe una hipocalemia, en forma de KCl* (véase el Cap. 18).

La importancia del Cl^- en el equilibrio ácido-básico *no se limita sólo a este efecto sodio-dependiente, sino que también influye directamente sobre el control ácido-básico*. Tanto la secreción de HCO_3^- mediante las células intercaladas tipo B de los túbulos colectores corticales como la secreción de H^+ en la nefrona distal, se ven afectadas por la concentración local de Cl^- .

La secreción de HCO_3^- hacia el lumen de las células intercaladas tipo B, aparentemente se lleva a cabo mediante un intercambiador $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ en la membrana luminal. La energía necesaria se saca del gradiente favorable hacia el interior del Cl^- (Fig. 11-7)^{55,56}. Al bajar la concentración de Cl^- en el líquido tubular se ve perjudicado este gradiente, lo que resulta en una menor capacidad de secreción de HCO_3^- .

La secreción de H^+ mediante las bombas $\text{H}^+ - \text{ATPasa}$, aparentemente se ve favorecida por una secreción concurrente de Cl^- , ya que así se mantiene la neutralidad eléctrica. Cuando la concentración de Cl^- en el líquido tubular desciende, se aumenta este gradiente, lo que favorece la secreción de H^+ ¹³¹.

Los dos efectos de la hipocloremia, la disminución de la secreción de HCO_3^- y el aumento de la secreción de H^+ resultan en una concentración plasmática de HCO_3^- alta y, por lo tanto, persiste la alcalemia.

En resumen, los efectos de la hipocloremia son más destacados en los túbulos colectores. Por lo tanto, la restauración de líquido y cloruro induce una diuresis apropiada de HCO_3^- , principalmente mediante la reducción neta de la reabsorción de HCO_3^- (que incluye probablemente un componente de secreción de HCO_3^-)¹³².

Concentración plasmática de potasio

Otro factor que puede influir en la secreción renal de H^+ es la concentración plasmática de K^+ , ya que se ha demostrado una relación recíproca entre la concentración plasmática de K^+ y la reabsorción de HCO_3^- (Fig. 11-16)¹³³⁻¹³⁵. El mecanismo principal que se propone para esta relación es que las alteraciones en el equilibrio de K^+ producen unas *desviaciones transcelulares* que cambian la concentración intracelular de H^+ (Fig. 11-17).

Las pérdidas gastrointestinales o urinarias de K^+ , por ejemplo, reducen la concentra-

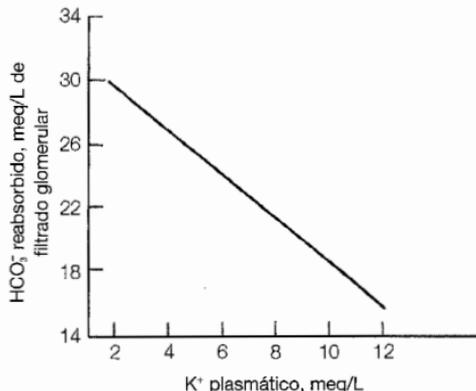


Figura 11-16. Reabsorción tubular renal de HCO_3^- en función de la concentración plasmática de K^+ . (Adaptado con permiso de Fuller GR, MacLeod MB, Pitts RF, Am J Physiol 182:111, 1956.)

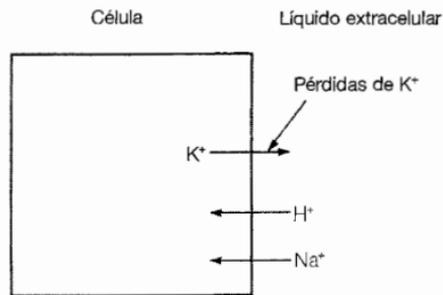
ción plasmática de K^+ . Por lo tanto, se produce un movimiento de K^+ desde las células al líquido extracelular (a través de canales de K^+ en la membrana celular) siguiendo el gradiente favorable para restaurar los almacenes extracelulares. Para que se mantenga la neutralidad eléctrica, el H^+ (y el Na^+) entran en la célula¹³⁶, causando un acidosis intracelular^{112,137,138}.

El incremento de la concentración de H^+ en las células tubulares renales puede explicar el aumento de la secreción de H^+ de la reabsorción de HCO_3^- y de la excreción de NH_4^+ que existen en los pacientes hipocalémicos^{133,138,139}. En el túbulo proximal, por ejemplo, la hipocalcemia se asocia con una actividad aumentada del antiportador Na^+-H^+ luminal y el cotransportador $\text{Na}^+-3\text{HCO}_3^-$ basolateral, ambos necesarios para aumentar la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- ¹⁴⁰.

Estos cambios se corrigen cuando se eleva la concentración plasmática de K^+ , debido a la entrada del K^+ y la salida del H^+ de las células¹⁴¹. La alcalosis intracelular que viene a continuación explica la reducción de la reabsorción de HCO_3^- y de la excreción de NH_4^+ ^{133,138,139}.

La concentración del potasio afecta la acidificación urinaria a través de otros mecanismos que no dependen de estos desplazamientos transcelulares. La hipercalemia, por

Figura 11-17. Desviación catiónica recíproca del K^+ , H^+ y Na^+ entre las células y el líquido extracelular. En las situaciones de hipocalcemia, el K^+ sale de la célula a través de un gradiente de concentración favorable. Ya que los aniones celulares (principalmente las proteínas y los fosfatos orgánicos) no son capaces de atravesar la membrana celular, la neutralidad eléctrica se tiene que mantener mediante la entrada de Na^+ y H^+ en la célula. El aumento de la concentración celular de H^+ puede provocar un aumento de la secreción de H^+ y un aumento de la reabsorción de HCO_3^- asociados a la hipocalcemia. Por otro lado, la hipercalemia provoca la salida del H^+ y el Na^+ de las células, lo que causa una caída de la secreción de H^+ y en la reabsorción de HCO_3^- .



ejemplo, reduce la excreción de NH_4^+ en las ratas, sin que haya ningún cambio en el NH_4^+ procedente de los túbulos proximales, lo cual sugiere una involucración de segmentos más distales¹⁴². Existen por lo menos dos mecanismos distales donde el control de K^+ y H^+ están ligados:

- El reciclaje medular del NH_4^+ empieza con el desplazamiento del K^+ por NH_4^+ en su sitio en el portador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ luminal de la rama ascendente gruesa (Fig. 11-8)⁷⁴. Una concentración luminal elevada de K^+ podría inhibir competitivamente este proceso, lo cual afectaría a la acumulación de NH_4^+ en el intersticio medular y su secreción posterior en los túbulos colectores medulares, y de esta manera afectaría también a la excreción urinaria total del NH_4^+ ^{142,143}.
- La secreción de H^+ en la nefrona distal la lleva a cabo, en parte, una $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ electroneutral activa, que a la vez reabsorbe K^+ ^{24,27,29}. Aparentemente, la hipocalcemia estimula esta bomba para que reabsorba K^+ ^{27,144-146}, lo que explicaría, en parte, el aumento simultáneo en la secreción de H^+ . De este modo, la hipocalcemia y la aldosterona estimulan las bombas $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ y H^+-ATPasa , respectivamente, lo cual aumenta la secreción distal de H^+ y, por tanto, mantiene la alcalosis metabólica¹⁴⁷. Este sinergismo podría tener importancia clínica, ya que muchas condiciones que provocan la alcalosis metabólica (terapia diurética, vómitos, y el hiperaldosteronismo primario) causan a la vez una reducción de la concentración plasmática de K^+ y una liberación elevada de aldosterona (véase Cap. 18).

En resumen, la hipocalcemia tiende a aumentar la excreción neta de ácido, lo que favorece el desarrollo de una alcalosis metabólica. La hipercalcemia, por otro lado, reduce la excreción neta de H^+ , provocando su retención y favoreciendo el desarrollo de la acidosis metabólica. En algunos pacientes de hipoaldosteronismo con hipercalcemia, por ejemplo, se corrige la acidosis sólo con bajar la concentración plasmática de K^+ ¹³⁹.

Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) disminuye la reabsorción proximal de HCO_3^- mediante la reducción de la actividad del intercambiador Na^+-H^+ de la membrana luminal^{148,149}, y la del cotransportador $\text{Na}^+-3\text{HCO}_3^-$ de la membrana basolateral¹⁵⁰. Sin embargo, la mayor parte del HCO_3^- que se deja de reabsorber en el túbulo proximal, se recoge en el asa de Henle y los segmentos más distales. A pesar de esto, podría existir un ligero aumento en la secreción de HCO_3^- , lo que se verá compensado, en general, por una excreción aumentada de fosfato, lo cual es capaz de incrementar la excreción neta de ácido mediante la amortiguación de los iones H^+ ¹⁵¹.

Esta respuesta puede tener importancia fisiológica, ya que una carga ácida estimula la secreción de PTH. La PTH minimiza los cambios extracelulares mediante un aumento de la amortiguación ósea y en la excreción urinaria de ácido y fosfato^{151,152}.

El efecto que tiene un exceso crónico de PTH sobre el equilibrio ácido-básico es más ambiguo. Los pacientes que padecen hipertiroidismo primario e hipercalcemia tienden a desarrollar la alcalosis metabólica¹⁵³. Sin embargo, la administración crónica y continua

de PTH a los humanos normales provoca un aumento de la excreción neta de ácido, y por lo tanto, causa un aumento leve, en vez de disminuir, en la concentración plasmática de HCO_3^- ¹⁵⁴.

EFECTO DEL pH ARTERIAL SOBRE LA VENTILACIÓN

La ventilación alveolar suministra el oxígeno necesario para llevar a cabo el metabolismo oxidativo, y elimina el CO_2 procedente de estos procesos metabólicos. Por lo tanto, parece lógico que sean el P_{CO_2} elevado y el PO_2 bajo (la hipoxemia) los dos estímulos principales de la respiración^{155,156}. El CO_2 estimula la ventilación mediante áreas quimiosensibles en el centro de la respiración del tronco encefálico que, aparentemente, responden a una caída del pH del intersticio cerebral, inducida por el CO_2 ¹⁵⁷. Este mecanismo es de una importancia vital para el mantenimiento del equilibrio ácido-básico, ya que alrededor de 15.000 mmol de CO_2 se producen a diario mediante el metabolismo endógeno y pasan a la sangre capilar para que llegue al pulmón, donde se elimina. En comparación, la hipoxemia la perciben, principalmente, los quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeos ubicados cerca de la bifurcación de las arterias carotíneas^{156,158}.

Compensación respiratoria en la acidosis y alcalosis metabólicas

La ventilación alveolar se ve afectada por los trastornos metabólicos ácido-básicos¹⁵⁹⁻¹⁶⁵. En la acidosis metabólica, por ejemplo, la ventilación por minuto puede aumentarse desde la cifra normal de 5 L/min hasta más de 30 L/min conforme cae el pH de 7,40 a 7,00 (Fig. 11-18). El aumento inicial de la ventilación se debe principalmente a los quimiorreceptores periféricos de los cuerpos carotídeos, los cuales perciben inmediatamente la reducción de pH. Sin embargo, la caída aguda de P_{CO_2} que viene a continuación, provoca una subida del pH del líquido cefalorraquídeo (LCR) y del intersticio cerebral, ya que el CO_2 y no el HCO_3^- atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, los quimiorreceptores centrales perciben una alcalemia y disminuyen la ventilación, y así se controla la respuesta ventilatoria¹⁵⁹. Si persiste la acidemia durante horas o días, no obstante, caerá el pH cerebral mediante la difusión iónica o mediante la formación de LCR nuevo que refleja el cambio del pH sistémico^{159,160}. Esta adaptación cerebral provoca la hiperventilación máxima, que se observa pasadas unas 12 a 24 horas^{159,161}.

El aumento de ventilación en la acidosis metabólica se considera como una respuesta apropiada, ya que la reducción de P_{CO_2} que provoca corregirá el pH hacia la normalidad^{162,163}. A la inversa, la hipoventilación provoca una elevación del P_{CO_2} , que baja el pH hacia la normalidad en la alcalosis metabólica, en la cual hay un aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- ^{164,165}.

La importancia que puedan tener estas compensaciones respiratorias en la acidosis y alcalosis metabólicas, se puede apreciar mediante este ejemplo hipotético. En la cetoacidosis diabética (véase Cap. 25) la producción aumentada de cetoácidos se amortigua, en parte, por el líquido extracelular, lo que produce una caída de la concentración

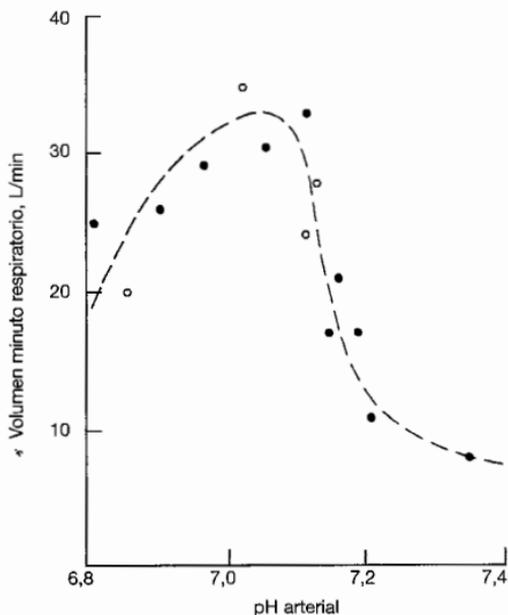


Figura 11-18. Relación entre el volumen por minuto respiratorio y el pH arterial en pacientes de cetoacidosis diabética. (Reproducido de Kety SS, Polis BD, Nadler GS, Schmidt CF, J Clin Invest 27:500, 1948, utilizado con autorización de la American Society for Clinical Investigation.)

plasmática de HCO_3^- . Si éste se reduce a 6 meq/L mientras permanezca el P_{CO_2} en su nivel normal de 40 mm Hg, entonces

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{6}{0,03 \times 40} = 6,80$$

Sin embargo, si se estimulara la ventilación mediante la acidemia y cayera el P_{CO_2} a 15 mm Hg, entonces

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{6}{0,03 \times 15} = 7,22$$

Por lo tanto, la compensación respiratoria ha convertido una situación potencialmente mortal en otra mucho menos peligrosa.

Límites de la compensación respiratoria

A pesar de la eficacia de la compensación respiratoria, ésta protege el pH durante sólo unos cuantos días, ya que el cambio inicial beneficioso del P_{CO_2} a su vez reduce la reabsorción renal de HCO_3^- . En la acidosis metabólica, por ejemplo, la caída compensatoria del P_{CO_2} provoca una reducción en la reabsorción de HCO_3^- (Fig. 11-12) y, por lo tanto, la concentración plasmática de HCO_3^- . El resultado al cabo de varios días sería que el pH extracelular vuelve al nivel anterior, a pesar de la compensación respiratoria, ya que la

Tabla 11-2. pH arterial en la acidosis metabólica crónica con y sin compensación respiratoria

| Situación clínica | Arterial | | |
|---------------------|----------|---|-------------------------------------|
| | pH | [HCO ₃ ⁻], meq/L | P _{CO₂} , mm Hg |
| Punto de partida | 7,40 | 24 | 40 |
| Acidosis metabólica | | | |
| Sin compensación | 7,29 | 19 | 40 |
| Con compensación | | | |
| Aguda | 7,37 | 19 | 34 |
| Crónica | 7,29 | 16 | 34 |

reducción del P_{CO₂} se ve contrarrestada por una reducción adicional de la concentración de HCO₃⁻ (Tabla 11-2)¹⁶⁶. Tenemos la fortuna de que la mayoría de los trastornos que provocan acidosis metabólica importante son agudos (la cetoacidosis, la acidosis láctica, las ingestiones) y, por lo tanto, la hiperventilación asociada logra proteger el pH.

El mismo razonamiento se puede aplicar a la hipoventilación compensatoria de la alcalosis metabólica crónica. El aumento del P_{CO₂} en este trastorno provocaría un aumento en la secreción de H⁺, seguido por una elevación adicional de la concentración plasmática de HCO₃⁻ y una alcalemia que no mejora¹⁶⁷.

Se supone que estos cambios en la secreción de H⁺ se deben a las alteraciones provocadas en el pH de las células tubulares. En la acidosis metabólica, por ejemplo, existe una caída de HCO₃⁻ y ésta provoca una reducción paralela en el pH celular, lo que constituye la señal para aumentar la secreción del H⁺. Al corregir el pH extracelular hacia la normalidad, mediante el aumento de ventilación el pH celular se aumenta también, ya que la reducción de P_{CO₂} provocaría la difusión de CO₂ hacia el exterior de la célula y, por lo tanto, resultaría en una reducción inicial en la excreción neta de ácido y una reducción adicional de la concentración plasmática de HCO₃⁻.

Estas observaciones nos muestran, una vez más, la importancia del estado estable. Un paciente de acidosis metabólica crónica que produce unos 100 meq de ácido adicional por día, sólo llegará al estado estable cuando se mantenga una excreción neta de ácido aumentada en estos 100 meq de H⁺. La reducción del pH celular es, probablemente, el factor determinante en el mantenimiento de este aumento de secreción de H⁺; además, *el nivel de acidificación celular necesario para este aumento de la excreción en 100 meq será el mismo con o sin la compensación respiratoria*. Por lo tanto, el nivel del pH extracelular, con o sin la respuesta respiratoria, debe mantenerse, ya que éste es el factor que determina el pH celular⁹⁸.

RESUMEN

De acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch, el pH está en función de la relación [HCO₃⁻]/0,03P_{CO₂}. Mantener el pH arterial conlleva tres procesos: (1) los amortiguadores intra y extracelulares minimizan los cambios del pH inducidos por una carga ácida o básica, (2) la regulación renal de la excreción de H⁺ mantiene la concentración plas-

mática de HCO_3^- dentro de unos límites muy estrechos y (3) la variación de la ventilación alveolar controla el P_{CO_2} . La manera en que éstos tres se relacionan para proteger el pH se puede comprender mediante la respuesta a una carga de HCl (Fig. 11-19).

- La amortiguación extracelular del exceso de H^+ mediante el HCO_3^- es casi inmediata.
- La compensación respiratoria empieza pasados algunos minutos y desemboca en la hiperventilación, una caída del P_{CO_2} y un incremento del pH hacia la normalidad.
- Una mayor amortiguación viene por parte de los amortiguadores intracelulares (principalmente proteínas y fosfatos orgánicos) y los huesos, pasadas unas 2 a 4 horas, cuando los iones de H^+ entran en las células por un intercambio con el K^+ y el Na^+ . Estas respuestas tienen el objetivo de evitar las oscilaciones rápidas del pH hasta restaurar la homeostasis ácido-básica mediante la excreción renal de la carga ácida en forma de acidez titulable y NH_4^+ .
- La respuesta de corrección renal empieza durante el primer día, pero no estará completa hasta pasados 5 ó 6 días^{5,79,104}.

Este orden se invierte cuando la carga es de NaHCO_3 . La corrección renal tiende a ser más rápida, y el exceso de HCO_3^- se elimina enseguida en la orina mediante la participación de la reabsorción reducida y la secreción en los túbulos colectores corticales^{19-21,55}.

Los cambios de pH inducidos por alteraciones en el P_{CO_2} resultan en una respuesta algo diferente. No existe prácticamente, la amortiguación extracelular, ya que el HCO_3^- es incapaz de amortiguar el H_2CO_3 de forma eficaz (véase pág. 313). Tampoco existe compensación mediante los cambios en la ventilación alveolar, ya que el trastorno primario afecta a la respiración. Por lo tanto, sólo están disponibles los amortiguadores intracelulares (entre ellos la hemoglobina) y los cambios en la excreción renal de H^+ , para combatir la acidosis y la alcalosis respiratorias.

En las situaciones de aumento rápido del P_{CO_2} , los amortiguadores intracelulares actuarán para incrementar la concentración plasmática de HCO_3^- , mediante la cual se minimiza el grado de acidemia (Fig.11-20). Este proceso terminaría en 10 a 30 minutos¹⁶⁸. Los amortiguadores intracelulares aumentan la concentración plasmática de HCO_3^- sólo en 1 meq/L por cada incremento de 10 mm Hg de P_{CO_2} y, por lo tanto, son relativamen-

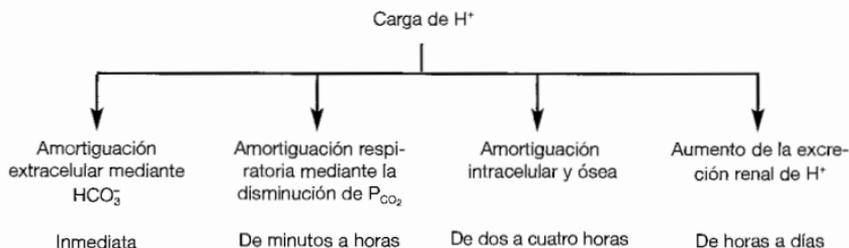
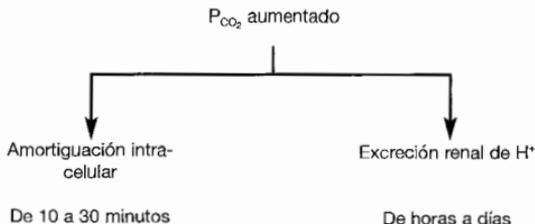


Figura 11-19. Orden en que se produce la respuesta a una carga de H^+ , que termina en la restauración del equilibrio ácido-básico mediante la excreción renal de H^+ .

Figura 11-20. Respuesta a un incremento del P_{CO_2} . A pesar de subir el pH hacia la normalidad, sólo se restablece el equilibrio ácido-básico cuando la ventilación se normaliza.



te ineficaces para proteger el pH*. Si persiste la hipercapnia, provocará un aumento apropiado de la excreción renal de H^+ , lo que dará lugar a un aumento adicional de la concentración plasmática de HCO_3^- .

Esta compensación renal, que empieza en algunas horas pero no estará completa hasta pasados algunos días¹⁰⁶, es la defensa principal contra la acidosis respiratoria. Aunque aumente de forma crónica el P_{CO_2} a 80 mm Hg, el pH no estará mucho más bajo que 7,30, debido a la eficacia de la compensación renal. Esta respuesta viene al revés en la alcalosis respiratoria, ya que se produce una reducción apropiada de la concentración plasmática de HCO_3^- mediante la amortiguación intracelular y la disminución de la excreción neta de ácido^{108,109}.

Las respuestas renales a los cambios del P_{CO_2} no son correctivas sino compensatorias. La homeostasis ácido-básica estará restaurada sólo cuando se recupere la ventilación alveolar normal.

PROBLEMAS

11-1. La carga diaria de ácido se excreta en la orina en forma de acidez titulable y NH_4^+ . La retención de H^+ y la acidosis metabólica, ¿pueden ocurrir cuando haya

- una reducción importante de la excreción de acidez titulable, provocada por una baja concentración plasmática de fosfato?
- una reducción importante en la de NH_4^+ ?

11-2. Dando cantidades equivalentes de H^+ , en forma de HCl o H_2SO_4 durante varios días a un sujeto con depleción de volumen. ¿Cuál de los dos ácidos provocaría más acidemia?

11-3. Se hace un estudio de dos pacientes que tienen una VFG normal a 180L/día, uno de ellos tiene el equilibrio ácido-básico normal y el otro tiene acidosis metabólica. Los resultados de la analítica del primer paciente fueron:

$[HCO_3^-]$ plasmático = 24 meq/L
 Acidez titulable = 30 meq/día
 Excreción de NH_4^+ = 50 meq/día
 pH urinario = 5,5

* Los cambios en la concentración plasmática de HCO_3^- observados en las acidosis y alcalosis respiratorias agudas y crónicas se tratan en detalle en los Caps. 20 y 21.

Los mismos parámetros en el segundo paciente fueron:

[HCO₃⁻] plasmático = 6 meq/L
 Acidez titulable = 75 meq/día
 Excreción de NH₄⁺ = 140 meq/día
 pH urinario = 5,0

Suponiendo que todo el HCO₃⁻ filtrado haya sido reabsorbido, como indica el pH urinario bajo, calcule:

- la excreción neta de ácido
- la secreción total de ácido (que incluye el H⁺ gastado en el proceso de reabsorción de HCO₃⁻)

11-4. Se reciben estos resultados de un análisis de orina de 24 horas:

fosfato = 60 mmol
 pH = 5,8

Si el pH arterial es de 7,40 y el pK_a del fosfato es de 6,80, ¿Cuántos mmol de H⁺ se secretan en forma de acidez titulable amortiguados por el HPO₄²⁻? ¿Está incluida la excreción de NH₄⁺ en la medición de la acidez titulable?

11-5. Un paciente tiene vómitos persistentes y por lo tanto desarrolla una alcalosis metabólica por las pérdidas de HCl en el vómito. ¿Por qué no se corrige esta condición espontáneamente mediante una excreción urinaria de HCO₃⁻?

BIBLIOGRAFÍA

- Lennon EJ, Lemann J Jr, Litzow JR. The effects of diet and stool composition on the net external acid balance of normal subjects. *J Clin Invest* 45:1601, 1966.
- Halperin ML, Jungas RL. The metabolic production and renal disposal of hydrogen ions: An examination of the biochemical processes. *Kidney Int* 24:709, 1983.
- Kurtz I, Maher T, Hulter HN. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 24:670, 1983.
- DuBose TD Jr, Good DW. Effect of diuretics on renal acid-base transport. *Semin Nephrol* 8:282, 1988.
- Hamm LL, Simon EE. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion. *Am J Physiol* 253:F595, 1987.
- Soleimani M, Aronson PS. Effects of acetazolamide on Na⁺-HCO₃⁻ cotransport in basolateral membrane vesicles in rabbit renal cortex. *J Clin Invest* 83:945, 1989.
- Malcin G. Hydrogen secretion in renal cortical tubules: Kinetic aspects. *Kidney Int* 32:136, 1987.
- Kinsella JL, Aronson PS. Properties of the Na⁺-H⁺ exchanger in renal microvillus membrane vesicles. *Am J Physiol* 238:F461, 1980.
- Preisig PA, Ives HE, Cragoe EJ Jr, et al. Role of the Na⁺/H⁺ antiporter in rat proximal tubule bicarbonate absorption. *J Clin Invest* 80:970, 1987.
- Goldfarb D, Nord EP. Asymmetric affinity of Na⁺-H⁺ antiporter for Na⁺ at the cytoplasmic versus external transport site. *Am J Physiol* 253:F959, 1987.
- Good DW. Regulation of bicarbonate and ammonium absorption in the thick ascending limb of the rat. *Kidney Int* 40(suppl 33):S-36, 1991.
- Capasso G, Unwin R, Agulian S, Giebisch G. Bicarbonate transport along the loop of Henle. I. Microperfusion studies of load and inhibitor sensitivity. *J Clin Invest* 88:430, 1991.
- Maddox DA, Barnes WD, Gennari FJ. Effect of acute increases in filtered HCO₃⁻ on renal hydrogen transporters: II. H⁺-ATPase. *Kidney Int* 52:446, 1997.
- Schultheis PJ, Clarke LL, Meneton P, et al. Renal and intestinal absorptive defects in mice lacking the NHE3 Na⁺/H⁺ exchanger. *Nat Genet* 19:282, 1998.
- Soleimani M, Grassi SM, Aronson PS. Stoichiometry of Na⁺-HCO₃⁻ cotransport in basolateral membrane vesicles isolated from the rabbit renal cortex. *J Clin Invest* 79:1276, 1987.

16. Kurtz I. Basolateral membrane Na^+/H^+ antiport, Na^+ /base cotransport, and Na^+ -independent Cl^- /base exchange in the rabbit S_3 proximal tubule. *J Clin Invest* 83:616, 1989. 6, 1989.
17. Preisig PA, Alpern RJ. Basolateral membrane H/HCO_3^- transport in renal tubules. *Kidney Int* 39:1077, 1991.
18. Greger R, Gogelein H. Role of K^+ conductive pathways in the nephron. *Kidney Int* 31:1055, 1987.
19. Levine DZ, Jacobson HR. The regulation of renal acid excretion: New observations from studies of distal nephron segments. *Kidney Int* 29:1099, 1986.
20. Jacobson HR, Furuya H, Breyer MD. Mechanism and regulation of proton transport in the outer medullary collecting duct. *Kidney Int* 40(suppl 33):S-51, 1991.
21. Lombard WE, Kokko JP, Jacobson HR. Bicarbonate transport in cortical and outer medullary collecting tubules. *Am J Physiol* 244:F289, 1983.
22. Tsuruoka S, Schwartz GJ. Metabolic acidosis stimulates H^+ secretion in the rabbit outer medullary collecting duct (inner stripe) of the kidney. *J Clin Invest* 99:1420, 1997.
23. Chan YL, Malnic G, Giebisch G. Renal bicarbonate reabsorption in the rat. III. Distal tubule perfusion study of load dependence and bicarbonate permeability. *J Clin Invest* 84:931, 1989.
24. Garg LC. Respective roles of H-ATPase and H-K-ATPase in ion transport in the kidney. *Am Soc Nephrol* 2:949, 1991.
25. Stone DK, Xie X-S. Proton translocating ATPases: Issues in structure and function. *Kidney Int* 33:767, 1988.
26. Brown D, Hirsch S, Gluck S. Localization of a proton-pumping ATPase in rat kidney. *J Clin Invest* 82:2114, 1988.
27. Cheval L, Barlet-Bas C, Khadouri C, et al. K^+ -ATPase mediated Rb^+ transport in rat collecting tubule: Modulation during K^+ deprivation. *Am J Physiol* 260:F800, 1991.
28. Selvaggio AM, Schwartz JH, Bengel HH, et al. Mechanisms of H^+ secretion by inner medullary collecting duct cells. *Am J Physiol* 254:F391, 1988.
29. Armitage FE, Wingo CS. Luminal acidification in K-replete OMCDi: Contributions of H-K-ATPase and bafilomycin-A1-sensitive H-ATPase . *Am J Physiol* 267:F450, 1994.
30. Wingo CS, Smulka AJ. Function and structure of H-K-ATPase in the kidney. *Am J Physiol* 269:F1, 1995.
31. Kraut JA, Hiura J, Besancon M, et al. Effect of hypokalemia on the abundance of HK alpha 1 and HK alpha 2 protein in the rat kidney. *Am J Physiol* 272:F744, 1997.
32. Brown D. Membrane recycling and epithelial cell function. *Am J Physiol* 256:F1, 1989.
33. Hays SR, Alpern RJ. Apical and basolateral hydrogen extrusion mechanisms in inner stripe of rabbit outer medullary collecting duct. *Am J Physiol* 259:F628, 1990.
34. Hering-Smith KS, Cragoe E Jr, Weiner D, Hamm L. Inner medullary collecting duct Na^+/H^+ exchanger. *Am J Physiol* 260:C1300, 1991.
35. Sauer M, Flemmer A, Thureau K, Beck F-X. Sodium entry in principal and intercalated cells of the isolated perfused cortical collecting duct. *Pflügers Arch* 416:88, 1990.
36. Battle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 30:546, 1986.
37. Harrington JT, Hulter HN, Cohen JJ, Madias NE. Mineralocorticoid-stimulated renal acidification: The critical role of dietary sodium. *Kidney Int* 30:43, 1986.
38. Star RA. Basolateral membrane sodium-independent $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchange in rat inner medullary collecting duct cell. *J Clin Invest* 85:1959, 1990.
39. Kollert-Jons A, Wagner S, Hubner S, et al. Anion exchanger 1 in human kidney and oncocy-toma differs from erythroid AE1 in its NH_2 terminus. *Am J Physiol* 265:F813, 1993.
40. Bastani B, Purcell H, Hemken P, et al. Expression and distribution of renal vacuolar proton-translocating adenosine triphosphatase in response to chronic acid and alkali loads in the rat. *J Clin Invest* 88:126, 1991.
41. DuBose TD Jr, Lucci MS, Hogg RJ, et al. Comparison of acidification parameters in superficial and deep nephrons of the rat. *Am J Physiol* 244:F497, 1983.

42. Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, et al. Absence of H⁺-ATPase in cortical collecting tubule of a patient with Sjögren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 3:264, 1992.
43. Bastani B, Haragsim L, Gluck S, Siamopoulos KC. Lack of H-ATPase in distal nephron causing hypokalemic distal RTA in a patient with Sjögren's syndrome (letter). *Nephrol Dial Transplant* 10:908, 1995.
44. Karet FE, Gainza FJ, Gyory AZ, et al. Mutations in the chloride-bicarbonate exchanger gene AE1 cause autosomal dominant but not autosomal recessive distal renal tubular acidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:6337, 1998.
45. Liu F-Y, Cogan MG. Axial heterogeneity in the rat proximal convoluted tubule. I. Bicarbonate, chloride, and water transport. *Am J Physiol* 247:F816, 1984.
46. Maddox DA, Gennari JF. The early proximal tubule: A high-capacity delivery-responsive reabsorptive site. *Am J Physiol* 252:F573, 1987.
47. Liu F-Y, Cogan MG. Kinetics of bicarbonate transport in early proximal convoluted tubule. *Am J Physiol* 253:F912, 1987.
48. Lucci MS, Pucacco LR, DuBose TD Jr, et al. Direct evaluation of acidification by rat proximal tubule: Role of carbonic anhydrase. *Am J Physiol* 238:F372, 1980.
49. Lucci MS, Tinker JP, Weiner IM, DuBose TD Jr. Function of proximal tubule carbonic anhydrase defined by selective inhibition. *Am J Physiol* 245:F443, 1983.
50. Sasaki S, Marumo F. Effects of carbonic anhydrase inhibitors on basolateral base transport in rabbit proximal straight tubule. *Am J Physiol* 257:F947, 1989.
51. Lonnerholm G, Wistrand PJ. Carbonic anhydrase in the human kidney: A histochemical immunocytochemical study. *Kidney Int* 25:886, 1984.
52. Kurtz I, Star R, Balaban RS, et al. Spontaneous disequilibrium pH in S₃ proximal tubule: Role in ammonia and bicarbonate transport. *J Clin Invest* 78:989, 1986.
53. Star RA, Kurtz I, Mejia R, et al. Disequilibrium pH and ammonia transport in isolated perfused cortical collecting tubules. *Am J Physiol* 253:F1232, 1987.
54. Star RA, Burg MB, Knepper MA. Luminal disequilibrium pH and ammonia transport in the outer medullary collecting duct. *Am J Physiol* 252:F1148, 1987.
55. Star RA, Burg MB, Knepper MA. Bicarbonate secretion and chloride absorption by rabbit cortical collecting ducts. Role of chloride/bicarbonate exchange. *J Clin Invest* 76:112, 1985.
56. Schuster VL. Cortical collecting duct bicarbonate secretion. *Kidney Int* 40(suppl 33):S-47, 1991.
57. Verlander JW, Madsen KM, Tisher CC. Effect of acute respiratory acidosis on two populations of intercalated cells in the rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol* 253:F1142, 1987.
58. Verlander JW, Madsen KM, Low PS, et al. Immunocytochemical localization of band 3 protein in rat collecting duct. *Am J Physiol* 255:F115, 1988.
59. Kempson SA. Effect of metabolic acidosis on renal brush border membrane adaptation to low phosphorus diet. *Kidney Int* 22:225, 1982.
60. Biber J, Custer M, Magagnin S, et al. Renal Na⁺/Pi-cotransporters. *Kidney Int* 49:981, 1996.
61. Busch A, Waldegger S, Herzer T, et al. Electrophysiological analysis of Na⁺/Pi cotransport mediated by a transporter cloned from rat kidney and expressed in *Xenopus* oocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:8205, 1994.
62. Quamme GA. Effect of pH on Na⁺-dependent phosphate transport in renal outer cortical an outer medullary BBMV. *Am J Physiol* 258:F356, 1990.
63. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 30:510, 1981.
64. Knepper MA. NH₄⁺ transport in the kidney. *Kidney Int* 40(suppl 33):S-95, 1991.
65. DuBose TD Jr, Good DW, Hamm LL, Wall SM. Ammonium transport in the kidney: Nephrological concepts and their clinical applications. *J Am Soc Nephrol* 1:1193, 1991.
66. Schoolwerth AC. Regulation of renal ammoniogenesis in metabolic acidosis. *Kidney Int* 40:96, 1991.
67. Wright PA, Knepper MA. Glutamate dehydrogenase activities in microdissected rat nephron segments: Effects of acid-base loading. *Am J Physiol* 259:F53, 1990.

68. Good DW, Burg MB. Ammonia production by individual segments of the rat nephron. *J Clin Invest* 73:602, 1984.
69. Buerkert J, Martin D, Trigg D. Segmental analysis of the renal tubule in buffer production and net acid formation. *Am J Physiol* 244:F442, 1983.
70. Preisig PA, Alpern RJ. Pathways for apical and basolateral membrane NH_3 and NH_4^+ movement in rat proximal tubule. *Am J Physiol* 259:F587, 1990.
71. Simon E, Merli C, Herndon J, et al. Effects of barium and 5-(N-ethyl-N-isopropyl)-amiloride on proximal tubule ammonia transport. *Am J Physiol* 262:F36, 1992.
72. Knepper MA, Packer R, Good DW. Ammonium transport in the kidney. *Physiol Rev* 69:179, 1989.
73. Packer RK, Desai SS, Hornbuckle K, Knepper MA. Role of countercurrent multiplication in renal ammonium handling: Regulation of medullary ammonium accumulation. *J Am Soc Nephrol* 2:77, 1991.
74. Garvin JL, Burg MB, Knepper MA. Active NH_4^+ reabsorption by the medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 255:F57, 1988.
75. Halperin ML. How much "new" bicarbonate is formed in the distal nephron in the process of net acid excretion. *Kidney Int* 35:1277, 1989.
76. Kikeri D, Sun A, Zeidel ML, Hebert SC. Cell membranes impermeable to NH_3 . *Nature* 339:478, 1989.
77. Good DW. Adaptation of HCO_3^- and NH_4^+ transport in rat MTAL: Effects of chronic metabolic acidosis and Na^+ intake. *Am J Physiol* 258:F1345, 1990.
78. Flessner MF, Wall SM, Knepper MA. Permeability of rat collecting duct segments to NH_3 and NH_4^+ . *Am J Physiol* 260: F264, 1991.
79. Tizianello A, Deferrari G, Garibotto G, et al. Renal ammoniogenesis in early stage of metabolic acidosis in man. *J Clin Invest* 69:240, 1982.
80. Welbourne TC. Interorgan glutamine flow in metabolic acidosis. *Am J Physiol* 253:F1069, 1987.
81. Welbourne T, Weber M, Bank N. The effect of glutamine administration on urinary ammonium excretion in normal subjects and patients with renal disease. *J Clin Invest* 51:1852, 1972.
82. Wright PA, Packer RK, Garcia-Perez A, Knepper MA. Time course of renal glutamate dehydrogenase induction during NH_4Cl loading in rats. *Am J Physiol* 262:F999, 1992.
83. DiGiovanni SR, Madsen KM, Luther AD, Knepper MA. Dissociation of ammoniagenic enzyme adaptation in rat S_1 proximal tubules and ammonium excretion response. *Am J Physiol* 267:F407, 1994.
84. Windus DW, Cohn DE, Klahr S, Hammerman MR. Glutamine transport in renal basolateral vesicles from dogs with metabolic acidosis. *Am J Physiol* 246:F78, 1984.
85. Windus DW, Klahr S, Hammerman MR. Glutamine transport in renal basolateral vesicles from dogs with acute respiratory acidosis. *Am J Physiol* 247:F403, 1984.
86. Simpson DP, Hager SR. Bicarbonate-carbon dioxide buffer system: A determinant of the mitochondrial pH gradient. *Am J Physiol* 247:F440, 1984.
87. Welbourne TC, Givens G, Joshi S. Renal ammoniagenic response to chronic acid loading: Role of glucocorticoids. *Am J Physiol* 254:F134, 1988.
88. Kinsella J, Cujdik T, Sacktor B. $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchange activity in renal brush border membrane vesicles in response to metabolic acidosis: The role of glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:630, 1984.
89. Clarke E, Evans BM, MacIntyre IM. Acidosis in experiment electrolyte depletion. *Clin Sci* 14:421, 1955.
90. Aronson PS, Nee J, Suhm MA. Modifier role of internal H^+ in activation of the $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchanger in renal microvillus membrane vesicles. *Nature* 299:161, 1982.
91. Akiba T, Rocco VK, Warnock DG. Parallel adaptation of the rabbit renal cortical sodium/proton antiporter and sodium/bicarbonate cotransporter in metabolic acidosis and alkalosis. *J Clin Invest* 80:308, 1987.
92. Sasaki S, Berry CA, Rector FC Jr. Effect of luminal and peritubular HCO_3^- concentrations and P_{CO_2} on HCO_3^- reabsorption in rabbit proximal convoluted tubules perfused in vitro. *J Clin Invest* 70:639, 1982.

93. Tannen RL, Hamid B. Adaptive changes in renal acidification in response to chronic respiratory acidosis. *Am J Physiol* 248:F492, 1985.
94. Preisig PA, Alpern RJ. Chronic metabolic acidosis causes an adaptation in the apical membrane Na/H antiporter and Na(HCO₃)₃ symporter in the rat proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 82:1445, 1988.
95. Krapf R, Pearce D, Lynch C, et al. Expression of rat renal Na/H antiporter mRNA levels in response to respiratory and metabolic acidosis. *J Clin Invest* 87:747, 1991.
96. Soleimani M, Lesoine GA, Bergman JA, McKinney T. A pH modifier site regulates activity of the Na⁺:HCO₃⁻ cotransporter in basolateral membranes of kidney proximal tubules. *J Clin Invest* 88:1135, 1991.
97. Khadouri C, Marsy S, Barlet-Bas C, et al. Effect of metabolic acidosis and alkalosis on NEM-sensitive ATPase in rat nephron segments. *Am J Physiol* 262:F583, 1992.
98. Krapf R, Berry CA, Alpern RJ, Rector FC Jr. Regulation of cell pH by ambient bicarbonate, carbon dioxide tension, and pH in rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 81:381, 1988.
99. Alpern RJ, Chambers M. Cell pH in the rat proximal convoluted tubule. Regulation by luminal and peritubular pH and sodium concentration. *J Clin Invest* 78:502, 1986.
100. Horie S, Moe O, Tejedor A, Alpern RJ. Preincubation in acid medium increases Na/H antiporter activity in cultured renal proximal tubule cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:4742, 1990.
101. Alpern RJ. Trade-offs in the adaptation to acidosis. *Kidney Int* 47:1205, 1995.
102. Weiner ID, Hamm LL. Regulation of intracellular pH in the rabbit cortical collecting tubule. *J Clin Invest* 85:274, 1989.
103. Kikeri D, Azar S, Sun A, et al. Na⁺-H⁺ antiporter and Na⁺-(HCO₃)_n symporter regulate intracellular pH in mouse medullary thick limbs of Henle. *Am J Physiol* 258:F445, 1990.
104. Kraut J, Wish J, Sweet S, et al. Failure of increased sodium avidity to facilitate renal acid excretion in dogs fed sulfuric acid. *Kidney Int* 20:50, 1981.
105. Van Goidsenhoven G, Gray OV, Price AV, Sanderson PH. The effect of prolonged administration of large doses of sodium bicarbonate in man. *Clin Sci* 13:383, 1954.
106. Polak A, Haynie GD, Hays RM, Schwartz WB. Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium. I. Adaptation. *J Clin Invest* 40:1223, 1961.
107. van Ypersele de Strihou C, Brasseur L, de Coninck J. "Carbon dioxide response curve" for chronic hypercapnia in man. *N Engl J Med* 275:117, 1966.
108. Gennari JF, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. *J Clin Invest* 51:1722, 1972.
109. Gougoux A, Kaehny WD, Cohen JJ. Renal adaptation to chronic hypocapnia: Dietary constraints in achieving H⁺ retention. *Am J Physiol* 229:1330, 1975.
110. Rodriguez-Nichols F, Laughrey E, Tannen RL. The response of renal NH₃ production to chronic respiratory acidosis. *Am J Physiol* 247:F896, 1984.
111. Trivedi B, Tannen RL. Effect of respiratory acidosis on intracellular pH of the proximal tubule. *Am J Physiol* 250:F1039, 1986.
112. Adam WR, Koretsky AP, Weiner MW. ³¹P-NMR in vivo measurement of renal intracellular pH: Effects of acidosis and potassium depletion in rats. *Am J Physiol* 251:F904, 1986.
113. Cogan MG, Alpern RJ. Regulation of proximal bicarbonate reabsorption. *Am J Physiol* 247:F387, 1984.
114. Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis: Factors which decrease HCO₃⁻ excretion. *Kidney Int* 25:357, 1984.
115. Slatopolsky E, Hoffsten P, Purkerson M, Bricker NS. On the influence of extracellular fluid volume expansion and of uremia on bicarbonate reabsorption in man. *J Clin Invest* 49:988, 1970.
116. Cogan MG, Cameiro AV, Tatsuno J, et al. Normal diet NaCl variation can affect the renal set-point for plasma pH-(HCO₃) maintenance. *J Am Soc Nephrol* 1:193, 1990.
117. Harrington JT. Metabolic alkalosis. *Kidney Int* 26:88, 1984.
118. Galla JH, Gifford JD, Luke RG, Rome L. Adaptations to chloride-depletion alkalosis. *Am J Physiol* 261:R771, 1991.

119. Wesson D. Augmented bicarbonate reabsorption by both the proximal and distal nephron maintained chloride-deplete metabolic alkalosis in rats. *J Clin Invest* 84:1460, 1989.
120. Liu F-Y, Cogan MG. Angiotensin II: A potent regulator of acidification in the rat early proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 80:272, 1987.
121. Geibel J, Giebisch G, Boron WF. Angiotensin II stimulates both $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchange and $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransport in rabbit proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:7917, 1990.
122. Cogan MG. Angiotensin II: A potent controller of sodium transport in the early proximal tubule. *Hypertension* 15:451, 1990.
123. Liu F-Y, Cogan MG. Role of angiotensin II in glomerulotubular balance. *Am J Physiol* 259:F72, 1990.
124. Wall SM, Sands JM, Flessner MF, et al. Net acid transport by isolated perfused inner medullary collecting ducts. *Am J Physiol* 258:F75, 1990.
125. Stone DK, Seldin DW, Kokko JP, Jacobson HR. Mineralocorticoid modulation of rabbit kidney medullary collecting duct acidification. A sodium-independent effect. *J Clin Invest* 72:77, 1983.
126. Garg LC, Narang N. Effects of aldosterone on NEM-sensitive ATPases in rabbit nephron segments. *Kidney Int* 34:13, 1988.
127. Hays SR. Mineralocorticoid modulation of apical and basolateral membrane $\text{H}^+/\text{OH}^-/\text{HCO}_3^-$ transport process in rabbit inner stripe of outer medullary collecting duct. *J Clin Invest* 90:180, 1992.
128. Higashihara E, Carter NW, Pucacco L, Kokko JP. Aldosterone effects on papillary collecting duct pH profile of the rat. *Am J Physiol* 246:F725, 1984.
129. Schwartz WB, Jenson RL, Relman AS. Acidification of the urine and increased ammonium excretion without change in acid-base equilibrium: Sodium reabsorption as a stimulus to the acidifying process. *J Clin Invest* 34:673, 1955.
130. Tannen RL, Bleich HL, Schwartz WB. The renal response to acid loads in metabolic alkalosis: An assessment of the mechanisms regulating acid excretion. *J Clin Invest* 45:562, 1966.
131. Galla JH, Bonduris DN, Luke RG. Effects of chloride and extracellular fluid volume on bicarbonate reabsorption along the nephron in metabolic alkalosis in the rat. Reassessment of the classic hypothesis on the pathogenesis of metabolic alkalosis. *J Clin Invest* 80:41, 1987.
132. Wesson DE. Depressed distal tubule acidification corrects chloride-deplete metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 259:F636, 1990.
133. Fuller GR, MacLeod MB, Pitts RF. Influence of administration of potassium salts on the renal tubular reabsorption of bicarbonate. *Am J Physiol* 182:111, 1955.
134. Capasso G, Kinne R, Malnic G, Giebisch G. Renal bicarbonate reabsorption in the rat. I. Effects of hypokalemia and carbonic anhydrase. *J Clin Invest* 78:1558, 1986.
135. Capasso G, Jaeger P, Giebisch G, et al. Renal bicarbonate reabsorption in the rat. II. Distal tubule load dependence and effect of hypokalemia. *J Clin Invest* 80:409, 1987.
136. Cooke RE, Segar W, Cheek DB, et al. The extrarenal correction of alkalosis associated with potassium deficiency. *J Clin Invest* 31:798, 1952.
137. Adler S, Zett B, Anderson B. The effect of acute potassium depletion of muscle cell pH in vitro. *Kidney Int* 2:159, 1972.
138. Jaeger P, Karlmark B, Giebisch G. Ammonia transport in rat cortical tubule: Relationship to potassium metabolism. *Am J Physiol* 245:F593, 1983.
139. Szyzlan P, Better OS, Chaimowitz C, Rosler A. Role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 294:361, 1976.
140. Soleimani M, Bergman JA, Hosford MA, McKinney TD. Potassium depletion increases luminal Na^+/H^+ exchange and basolateral $\text{Na}^+\text{CO}_3^{2-}:\text{HCO}_3^-$ cotransporter in rat renal cortex. *J Clin Invest* 86:1076, 1990.
141. Altenberg GA, Aristimuno PC, Amorena CE, Taquini AC. Amiloride prevents the metabolic acidosis of a KCl load in nephrectomized rats. *Clin Sci* 76:649, 1989.
142. DuBose TD Jr, Good DW. Effects of chronic hyperkalemia on renal production and proximal tubular transport of ammonium in rats. *Am J Physiol* 260:F680, 1991.

143. DuBose TD Jr, Good DW. Chronic hyperkalemia impairs ammonium transport and accumulation in the inner medulla of the rat. *J Clin Invest* 90:1443, 1992.
144. Wingo C. Active proton secretion and potassium absorption in the rabbit outer medullary collecting duct. Functional evidence for proton-potassium-activated adenosine triphosphatase. *J Clin Invest* 84:361, 1989.
145. Doucet A, Marsy S. Characterization of K-ATPase activity in distal nephron: Stimulation by potassium depletion. *Am J Physiol* 253:F418, 1987.
146. Codina J, Delmas-Mata J, DuBose TD. Expression of HK2 protein is increased selectively in renal medulla by chronic hypokalemia. *Am J Physiol* 275:F433, 1998.
147. Elam-Ong S, Kurtzman NA, Sabatini S. Regulation of collecting tubule adenosine triphosphatases by aldosterone and potassium. *J Clin Invest* 91:2385, 1993.
148. Sasaki S, Marumo F. Mechanisms of inhibition of proximal acidification by PTH. *Am J Physiol* 260:F833, 1991.
149. Fan L, Wiederkehr MR, Collazo R, et al. Dual mechanisms of regulation of Na/H exchanger NHE-3 by parathyroid hormone in rat kidney. *J Biol Chem* 274:11289, 1999.
150. Ruiz OS, Qiu YY, Wang LJ, Arruda JA. Regulation of the renal Na-HCO₃ cotransporter: V. Mechanism of the inhibitory effect of parathyroid hormone. *Kidney Int* 49:396, 1996.
151. Bichara M, Mercier O, Borensztein P, Paillard M. Acute metabolic acidosis enhances circulating parathyroid hormone which contributes to the renal response against acidosis in the rat. *J Clin Invest* 86:430, 1990.
152. Arruda JAL, Alla V, Rubinstein H, et al. Parathyroid hormone and extrarenal acid buffering. *Am J Physiol* 239:F533, 1980.
153. Coe FL. Magnitude of metabolic alkalosis in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 134:262, 1974.
154. Hulter HN, Peterson JC. Acid-base homeostasis during chronic PTH excess in humans. *Kidney Int* 28:187, 1985.
155. Lambertsen CJ. Chemical control of respiration at rest, in Mountcastle VB (ed), *Medical Physiology*, 14th ed. St Louis, Mosby, 1980.
156. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl J Med* 297:92, 138,194, 1997.
157. Fencel V, Miller TB, Pappenheimer JR. Studies on the respiratory response to disturbances of acid-base balance, with deductions concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid. *Am J Physiol* 210:459, 1966.
158. Lugliani R, Whipp BJ, Seard C, Wasserman K. Effect of bilateral carotid-body resection on ventilatory control at rest and during exercise in man. *N Engl J Med* 285:1105, 1971.
159. Mitchell RA, Singer MM. Respiration and cerebrospinal fluid pH in metabolic acidosis and alkalosis. *J Appl Physiol* 20:905, 1965.
160. Fencel V, Vale JR, Broch JA. Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalosis in humans. *J Appl Physiol* 27:67, 1969.
161. Pierce NF, Fedson DS, Brigham KL, et al. The ventilatory response to acute base deficit in humans. The time course during development and correction of metabolic acidosis. *Ann Intern Med* 72:633, 1970.
162. Albert MS, Dell RB, Winters RW. Quantitative displacement of acid-base equilibrium in metabolic acidosis. *Ann Intern Med* 66:312, 1967.
163. Bushinsky DA, Coe FL, Katzenberg C, et al. Arterial P_{CO₂} in chronic metabolic acidosis. *Kidney Int* 22:311, 1982.
164. Javaheri S, Shore NS, Rose BD, Kazemi H. Compensatory hypoventilation in metabolic alkalosis. *Chest* 81:296, 1982.
165. Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Resp Dis* 136:1011, 1987.
166. Madias N, Schwartz WB, Cohen JJ. The maladaptive renal response to secondary hypocapnia during chronic HCl acidosis in the dog. *J Clin Invest* 60:1393, 1977.
167. Madias NE, Adroge HH, Cohen JJ. Maladaptive response to secondary hypercapnia in chronic metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 238:F283, 1980.

168. Brackett NC Jr, Cohen JJ, Schwartz WB. Carbon dioxide titration curve of normal man. Effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 272:6, 1965.

Homeostasis del potasio

INTRODUCCIÓN

Las reservas corporales de K^+ en un adulto normal suman aproximadamente de 3.000 a 4.000 meq (50 meq a 55 meq/kg de peso corporal). A diferencia del Na^+ , que está limitado al líquido extracelular (LEC), el K^+ es un catión fundamentalmente intracelular, ya que el 98% del K^+ corporal se encuentra dentro de las células. Esta disparidad se muestra también en la comparación de las concentraciones de K^+ en el compartimiento intracelular, de 140 meq/L, y en el compartimiento extracelular (incluyendo el plasma) de tan sólo 4 a 4,5 meq/L. Esta ubicación de Na^+ y K^+ entre los dos compartimientos es mantenida por la bomba de ATPasa de Na^+-K^+ . Esta bomba se sitúa en la membrana celular, y bombea el Na^+ hacia el exterior y el K^+ hacia el interior de las células, en una relación de 3:2 (véase la página 75)^{1,2}.

El potasio tiene dos funciones principales: en primer lugar, tiene un papel importante en el metabolismo celular, ya que participa en el control de procesos como la síntesis de glucógeno y la de las proteínas³. Como consecuencia, los trastornos que conllevan un desequilibrio del K^+ perjudican diversas funciones celulares. Por ejemplo, los pacientes con un agotamiento marcado del K^+ suelen padecer una poliuria. Esto se debe, en parte, a una incapacidad de concentración de la orina por una sensibilidad reducida a la hormona antidiurética (véase pág. 172; Fig. 12-1).

En segundo lugar, la relación entre las concentraciones intracelular y extracelular (LEC) de K^+ es el factor determinante del potencial de membrana (E_m) en reposo, que existe a través de la membrana celular. Esta relación se puede representar con esta fórmula:

$$E_m = -61 \log \frac{r [K^+]_{\text{celular}} + 0,01[Na^+]_{\text{celular}}}{r [K^+]_{\text{lec}} + 0,01[Na^+]_{\text{lec}}} \quad (12-1)$$

en la que r es la relación del transporte activo del Na^+/K^+ que equivale a 3:2, y 0,01 la permeabilidad relativa de la membrana del Na^+ respecto al K^+ . Es este potencial de membrana en reposo el que prepara el escenario para la generación del potencial de acción necesario para que funcione el eje neuromuscular. Por consiguiente, tanto la hipocalcemia como la hipercalemia pueden resultar en una parálisis muscular o arritmia cardíaca con consecuencias mortales, en parte mediante alteraciones de la conducción en los músculos esqueléticos y cardíacos.

Los efectos fisiopatológicos del desequilibrio de K^+ se estudiarán en detalle en los capítulos 26 a 28. Lo que queda de este Capítulo se va a dedicar a las dos funciones que mantienen el nivel normal de la concentración plasmática de K^+ : (1) la distribución del K^+ entre el interior de la célula y el líquido extracelular y (2) la excreción urinaria del exceso de K^+ procedente de la alimentación y de la destrucción endógena de las células.

DISTRIBUCIÓN DEL POTASIO ENTRE LAS CÉLULAS Y EL LÍQUIDO EXTRACELULAR

La regulación de la distribución interna del K^+ debe tener una eficiencia máxima, ya que un movimiento de tan sólo 1,5% a 2% del K^+ celular al LEC, conducirá a un aumento de la concentración plasmática de K^+ que la puede elevar hasta más de 8 meq/L, o cual puede tener consecuencias mortales. Varios factores fisiológicos y patológicos pueden influir en este proceso (Tabla 12-1)^{5,6}. La Na^+/K^+ -ATPasa (cuya actividad se aumenta mediante las catecolaminas y la insulina) y la misma concentración plasmática de K^+ , son los dos factores más importantes que llevan el control día a día del equilibrio de K^+ .

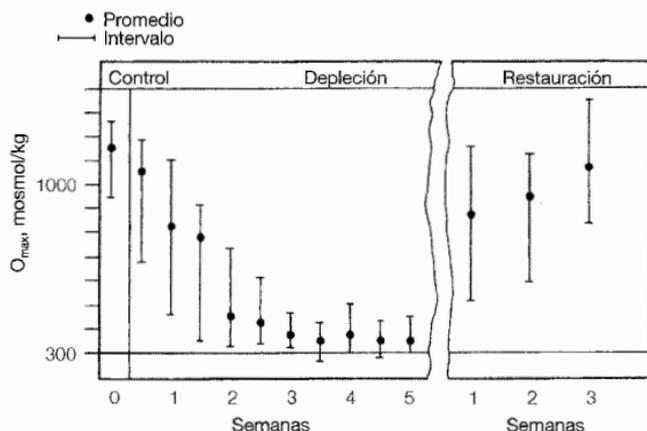


Figura 12-1. Capacidad de concentración máxima de la orina (O_{\max}) en pacientes con depleción potásica progresiva. El déficit medio era 350 meq, o casi el 10% de las reservas corporales totales de K^+ . (Tomado de Rubini M, *J Clin Invest* 40:2215, 1961, utilizado con autorización de la American Society for Clinical Investigation.)

Bomba sodio-potasio-ATPasa

La bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ es el factor determinante en la distribución normal de K^+ ¹. Varios factores regulan la actividad de esta bomba, como la hormona tiroidea, y en lo relacionado con la homeostasis de K^+ , las catecolaminas, la insulina y el mismo estado de equilibrio potásico¹.

La importancia de esta bomba en los humanos se puede demostrar cuando se logra inhibirla parcialmente, mediante una sobredosis masiva de digital, que es un fármaco útil en el tratamiento de cardiopatías. En esta situación, una hipercalemia importante (concentración plasmática de K^+ de hasta 13,5 meq/l) puede producirse, a causa de una incapacidad relativa del K^+ de entrar en las células⁷.

El resultado sería algo diferente si esta bomba se viera perjudicada de forma crónica¹. La actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ puede verse reducida en una variedad de enfermedades crónicas, como la insuficiencia renal y cardiaca, mediante un defecto adquirido de la función celular^{8,9}. El resultado final es la salida de K^+ y la entrada de Na^+ en las células según sus gradientes pasivos y una reducción de las reservas corporales totales de K^+ que puede llegar hasta el 10% o 15%, con una concentración celular de Na^+ alta y una concentración celular de K^+ baja, aunque sin cambios en la concentración plasmática de K^+ , ya que el exceso de K^+ se excreta si las funciones renales lo permiten⁸⁻¹¹. En los pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, una actividad reducida de la bomba puede contribuir al desarrollo de hipercalemia.

Partiendo de la distribución basal de K^+ , se producen intercambios frecuentes de K^+ entre el LEC y las células, para compensar las variaciones en el aporte alimentario de K^+ . Tres vasos grandes de zumo de naranja, por ejemplo, contienen unos 40 meq de K^+ . Y el volumen normal del LEC es de alrededor de 17 litros. Por tanto, si se quedara este K^+ ingerido en el líquido extracelular, ocurriría un aumento, potencialmente peligroso, de 2,4 meq/L (40 meq /17L) en la concentración plasmática de K^+ . Esta situación se evita mediante un movimiento intracelular rápido de la mayor parte de la carga de K^+ , seguido en un plazo de 6 a 8 horas por la excreción urinaria del exceso de K^+ , de esta forma

Tabla 12-1. Factores que influyen en la distribución de K^+ entre las células y el líquido extracelular

| |
|--|
| Fisiológicos |
| $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ |
| Catecolaminas |
| Insulina |
| Concentración plasmática de K^+ |
| Ejercicio físico |
| Patológicos |
| Enfermedades crónicas |
| pH extracelular |
| Hiperosmolalidad |
| Tasa de destrucción celular |

se mantiene el equilibrio de K^+ ^{12,13}. La elevación inicial de la concentración plasmática de K^+ provoca directamente el movimiento intracelular del K^+ . En cualquier caso, las catecolaminas y la insulina desempeñan un papel importante en este proceso.

Catecolaminas

Las catecolaminas pueden afectar a la distribución interna del K^+ . Los receptores perjudican el movimiento intracelular de K^+ , mientras que los receptores β_2 lo fomentan ¹⁴⁻¹⁶. Los receptores β_2 inducen una estimulación de la captación de K^+ mediante, por lo menos en parte, la inactivación de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ ^{1,17}. Esto, aparentemente, refleja una *acción permisiva de los niveles basales de catecolaminas*, ya que no existe prueba de que una carga de K^+ aumente la secreción de epinefrina o norepinefrina ¹⁴.

La importancia fisiológica que tienen las catecolaminas en los humanos se puede corroborar con dos observaciones. En primer lugar, el incremento de la concentración plasmática de K^+ que viene a continuación de la administración de una carga de K^+ , es mayor y más duradero si se le administra previamente al paciente, un bloqueador β -adrenérgico, como el propranolol (Fig. 12-2) ^{14,16,18,19}. La diferencia se debe a una reducción importante en la captación celular del K^+ , que normalmente sucede en los músculos esqueléticos y en el hígado ¹⁴.

En segundo lugar, la liberación de epinefrina en una respuesta de estrés como la cardiopatía isquémica, puede reducir de forma aguda la concentración plasmática de K^+ en unos 0,5 a 0,6 meq/L ²⁰. En esta situación, la reacción hipocalémica puede ser provocada también por una liberación incrementada de insulina. Una aumento de la actividad β_2 -adrenérgica aumenta la secreción de insulina mediante la estimulación directa del páncreas o mediante el aumento de la glucólisis y, por consiguiente, la elevación de la concentración plasmática de glucosa ²¹. El efecto neto en los pacientes con una hipocalemia preexistente leve inducida por diuréticos, puede provocar una caída aguda de la concentración plasmática de K^+ , incluso por debajo de 2,8 meq/L (Fig. 12-3).

La administración de un agonista β_2 -adrenérgico, tal como el albuterol, la terbutalina y la dobutamina para tratar un asma, una insuficiencia cardíaca o para evitar un parto prematuro, pueden provocar un efecto hipocalémico similar ^{22,23}. En la insuficiencia cardíaca, por ejemplo, una caída aguda de 0,4 meq/L en la concentración plasmática de K^+ puede aumentar la tendencia a las arritmias ventriculares ²⁴.

Insulina

La insulina fomenta la captación celular de K^+ en los músculos esqueléticos y en el hígado ^{25,26}, también mediante un aumento de la actividad de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ ^{1,27}. Esta característica de la insulina, la cual es independiente de su efecto sobre el transporte de glucosa, desempeña un papel fisiológico en la regulación de la concentración plasmática de K^+ ^{5,6,26,28}. La ingestión de glucosa (la cual induce la liberación endógena de insulina) minimiza la subida de la concentración plasmática de K^+ inducida por una toma simultánea de K^+ (Fig. 12-4 ¹⁹).

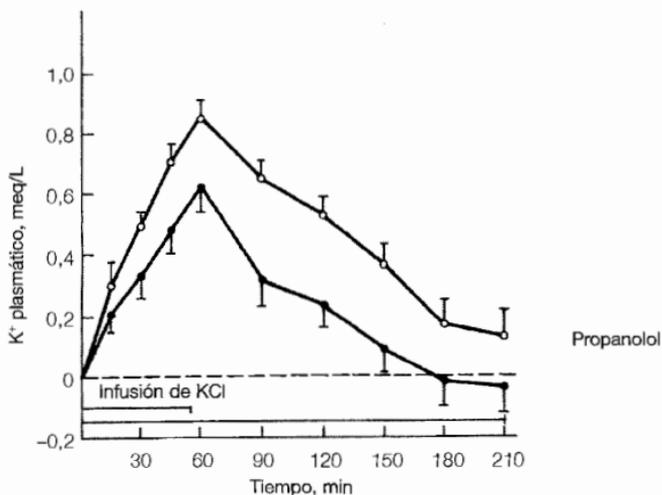


Fig. 12-2. Cambios en la concentración plasmática de K^+ tras una carga de K^+ con (círculos abiertos) o sin (círculos cerrados) presencia del bloqueador β -adrenérgico, el propranolol. (Tomado de Rosa RN, Silva P, Young JB, et al, N Engl J Med 302:431, 1980, Reimpreso con autorización del New England Journal of Medicine.)

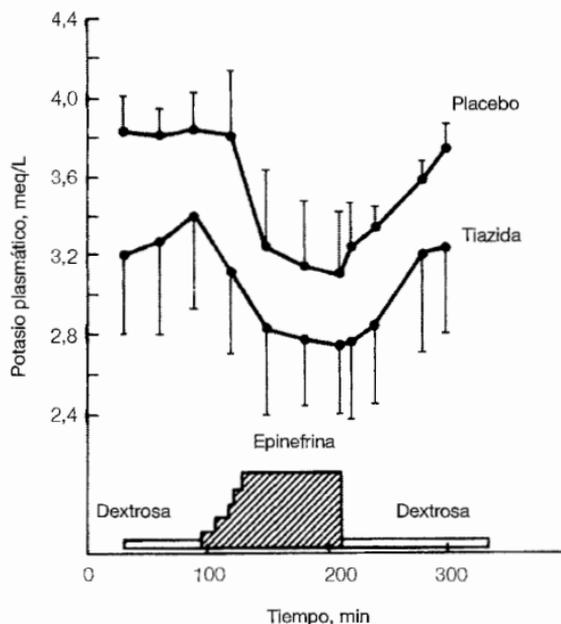


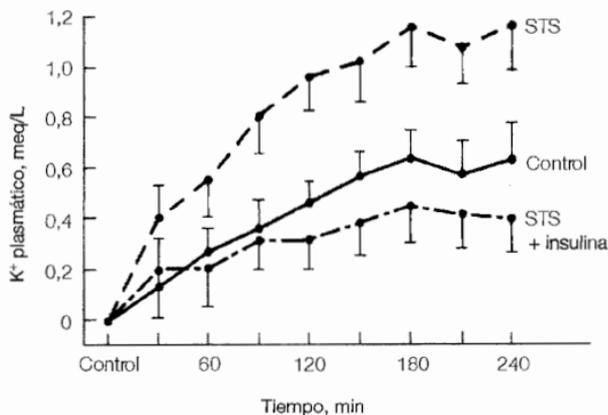
Fig. 12-3. Concentración plasmática de K^+ durante la infusión de epinefrina (en dosis fisiológicas) en 6 pacientes tratados previamente con placebo o con un diurético tiazida durante 7 días. La concentración plasmática de K^+ cayó en los dos grupos, pero llegó a unos niveles potencialmente peligrosos en los pacientes tratados con diurético que sufrían una hipocalcemia leve de base. (Utilizado con autorización de Struthers AD, Whitesmith R, Reid JL, Lancet 1:1358, 1983.)

Por otro lado, la capacidad de control de una carga de K^+ se ve perjudicada en las situaciones de deficiencia de insulina (como la inducida por la infusión de somatostatina). En esta situación, la concentración plasmática basal de K^+ se ve incrementada (por 0,4 meq/L a 0,5 meq/L) y una carga de K^+ provoca una hipercalemia más marcada. Estos cambios se ven corregidos por una infusión de insulina²⁶. Además, la somatostatina no provoca una alteración del equilibrio potásico en los pacientes de diabetes tipo 1 (insulinodependiente), ya que estos pacientes tienen poca o ninguna insulina endógena y, por lo tanto, la somatostatina no les produce efecto alguno²⁶.

Aparentemente, como en el caso de las catecolaminas, los niveles basales de insulina permisivos permiten la captación celular de K^+ . Es incierta la posibilidad de que exista una retroactivación a través de la cual el K^+ pueda estimular la liberación de insulina. Los estudios iniciales demuestran una elevación de insulina tras un aumento de la concentración plasmática de K^+ de más de 1 meq/L; sin embargo, una subida más fisiológica de la concentración plasmática de K^+ de 0,3 a 0,7 meq/L no tiene efecto^{28,29}. Existe la posibilidad de que las subidas menores de la concentración plasmática de K^+ puedan incrementar la liberación de insulina en la vena portal y, de esta manera, fomentar la captación hepática de K^+ sin alterar el nivel plasmático periférico de la insulina³⁰.

Aparte de su papel fisiológico, el efecto de la insulina sobre la distribución de K^+ es útil para el tratamiento de la hipercalemia. Tanto la administración de glucosa (para aumentar la liberación endógena) como la de insulina (con glucosa para evitar la hipoglucemia) son capaces de reducir rápidamente la concentración plasmática de K^+ , mediante un movimiento intracelular del mismo (véase Cap. 28)³¹. Por otro lado, tratar una hipocalemia mediante la infusión intravenosa de K^+ en una solución con dextrosa puede llevar a una reducción inicial de la concentración plasmática de K^+ con la posibilidad de provocar arritmias ventriculares³². El efecto de la insulina sobre la distribución de K^+ sólo dura unas horas, ya que, pasado este tiempo, los otros factores (incluyendo la misma concentración plasmática de K^+) provocarán el movimiento extracelular del K^+ ³¹.

Fig. 12-4. Máximo incremento en la concentración plasmática de K^+ en individuos normales, tras la ingestión de 0,25 meq/Kg de potasio sólo (K) o con glucosa (K+G), un bloqueador ($K^+\beta$), o un bloqueador más glucosa (K+ β +G). La glucosa minimizó la magnitud de la hipercalemia (a través de la secreción de insulina), mientras el bloqueador aumentó la hipercalemia. (Datos utilizados con autorización de Allon M, Dansby L, Shanklin N, Am J Med 94:475, 1993.)



En resumen, el efecto fisiológico primario de la insulina y las catecolaminas es facilitar la disposición de una carga de K^+ . La deficiencia de estas hormonas causa un aumento inicial del nivel plasmático basal del K^+ que desaparece pronto, ya que el exceso de K^+ se excreta fácilmente en la orina. Por lo tanto, *la concentración plasmática de K^+ en ayunas es, por lo general, normal* en los pacientes que están tomando bloqueadores β -adrenérgicos y en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 a los que se les administra la insulina suficiente para evitar que se produzca una hiperglucemia importante^{14,18,26}.

Concentración plasmática de potasio

La combinación de una deficiencia de insulina y un bloqueo simpático perjudica pero no impide el movimiento intracelular de K^+ tras una carga de K^+ , lo que indica que existen otros factores implicados³³. Entre estos factores se encuentra la propia concentración plasmática de K^+ . Tras una carga de K^+ , por ejemplo, el aumento inicial de la concentración plasmática de K^+ fomenta el movimiento intracelular de K^+ , tal vez mediante mecanismos pasivos. En comparación, la pérdida gastrointestinal o renal de K^+ del LEC provoca, primero, una caída en la concentración plasmática de K^+ , seguida por el movimiento al LEC del K^+ celular para minimizar el grado de hipocalemia.

El resultado final, en la mayoría de los casos, es la variación directa de la concentración plasmática de K^+ con las reservas corporales de K^+ , bajando con la depleción de K^+ y subiendo con la retención de K^+ . Existen excepciones a esta regla, tales como las enfermedades crónicas, como hemos expuesto anteriormente (donde la actividad de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ se ve, aparentemente, reducida), el ejercicio físico, los cambios de pH del LEC, o de la tasa de destrucción celular y un incremento de la osmolalidad plasmática efectiva. En estos trastornos, puede producirse una hipocalemia o una hipercalemia clínicas significativas, mediante la redistribución de K^+ entre las células y el LEC, a pesar del estado de las reservas corporales de K^+ .

Ejercicio físico

Las células musculares liberan K^+ durante los esfuerzos físicos. Esta respuesta puede que refleje un retraso entre la salida de K^+ durante la despolarización, y su recaptación mediante la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ ¹. Durante el ejercicio de moderado a fuerte, sin embargo, surge un factor adicional que puede resultar importante. Las células musculares disponen de canales de K^+ , ATP dependientes, en las cuales el ATP tiene el papel de reducir el número de canales abiertos. Por lo tanto, una reducción del nivel de ATP, como el que se produce durante el ejercicio físico fuerte, resultará en la apertura de más canales de K^+ y, por consiguiente, en la liberación de más K^+ de las células³⁴.

Esta liberación de K^+ durante el ejercicio físico puede tener un papel fisiológico. El aumento *local* de la concentración plasmática de K^+ tiene un efecto de vasodilatación que participa en el aumento del flujo sanguíneo (y, por lo tanto, en la entrega de energía) a los músculos que trabajan^{34,35}. Esta respuesta se ve perjudicada cuando existe una depleción de K^+ , la cual es una condición que puede favorecer las lesiones isquémicas musculares³⁵.

El aumento de la concentración plasmática de K^+ sistémica (que es menor que la de la circulación local) está relacionado con el grado de ejercicio físico: 0,3 a 0,4 meq/L durante un paseo lento, 36 0,7 a 1,2 meq/L durante un ejercicio moderado^{16,37,38} y hasta 2,0 meq/L durante el ejercicio físico fuerte^{39,40}. Estos cambios se corrigen al cabo de unos minutos de descanso^{37,40} y puede que se produzca una hipocalemia leve de rebote de 0,4 a 0,5 meq/L, por debajo del punto de partida³⁹.

La hipercalemia del ejercicio se ve atenuada con el acondicionamiento físico^{1,41}. El acondicionamiento aumenta la concentración de K^+ en reposo y la actividad de la bomba Na^+K^+ -ATPasa (mediante un mecanismo desconocido); esta última adaptación puede ser el factor responsable de reducir el grado de liberación potásica durante el ejercicio físico.

La hipercalemia del ejercicio es leve, en general, y no provoca síntomas. Sin embargo, cuando haya una alteración preexistente del control de K^+ , el ejercicio puede provocar una hipercalemia peligrosa. Por ejemplo, el ejercicio fuerte en un paciente que toma un bloqueador β -adrenérgico puede hacerle experimentar una subida aguda de K^+ de 1,5 hasta 4 meq/L^{16,40}.

El efecto del ejercicio físico puede influir en la *medición* de la concentración plasmática de K^+ . Al paciente con un torniquete atado le suele pedir que cierre y abra el puño, con el fin de aumentar el flujo sanguíneo local y así facilitar la venipuntura. Esto puede aumentar la concentración plasmática de K^+ hasta 1 a 2 meq/L, que conduce a una evaluación errónea del estado del equilibrio potásico⁴².

pH extracelular

Las alteraciones del equilibrio ácido-básico pueden afectar la concentración plasmática de K^+ de forma importante, especialmente en los casos de acidosis metabólica, cuando ésta está provocada por otras causas diferentes a la acumulación de ácidos orgánicos, tales como la insuficiencia renal⁴³. En esta situación, el 60 % o más del exceso de H^+ se amortigua en el interior de las células (véase Fig. 10-4). La neutralidad eléctrica se mantiene a base de la salida del K^+ y el Na^+ celular al LEC, ya que el Cl^- , que es el anión extracelular principal, tiene una capacidad limitada para entrar a la célula (Fig. 12-5). El resultado es un aumento *variable de la concentración plasmática de K^+* de 0,2 a 1,7 meq/L por cada disminución de 0,1 unidades del pH extracelular (lo cual se determina en una muestra de sangre arterial)^{43,44}. (La concentración plasmática de Na^+ también se incrementa pero, para el Na^+ , un aumento de unos miliequivalentes no tiene importancia fisiológica, ya que su valor basal es de 140 meq/L, comparado con el 4 a 4,5 del K^+ .)

La variabilidad del grado de hipercalemia se debe a que frecuentemente existen otros factores que influyen en la homeostasis potásica. La diarrea y la acidosis tubular renal, por ejemplo, provocan pérdidas intestinales y urinarias de K^+ , respectivamente (véase la pág. 623); el balance negativo de K^+ en estos trastornos conduce a una hipocalemia, a pesar de una acidosis metabólica. Hacemos hincapié en que todavía existe una *hipercalemia relativa*, ya que la corrección de la acidemia provocará una mayor reducción en la concentración plasmática de K^+ , a no ser que el paciente reciba un suplemento de K^+ .

La relación entre la acidemia y la distribución del K^+ es imprevisible también en la aci-

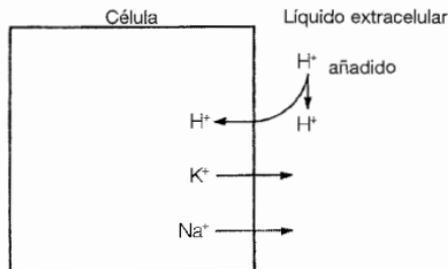


Fig. 12-5. Los desplazamientos catiónicos recíprocos de H^+ , K^+ , y Na^+ entre las células y el líquido extracelular. Cuando existe una carga de ácido mineral, el H^+ entra en la célula, donde se amortigua. Para que se mantenga la neutralidad eléctrica, el K^+ y el Na^+ salen de la célula, lo que resulta en un aumento de la concentración plasmática de K^+ .

dosis orgánica (la acidosis láctica y la cetoacidosis). En estas condiciones, es posible que la caída del pH no provoque un aumento de la concentración plasmática de $K^{+43,45-47*}$. La Figura 12-6 muestra, por ejemplo, que la administración de HCL, y no la del ácido láctico, provoca la hipercalemia en perros y se desconoce el porqué. Una posibilidad sería que los aniones orgánicos (como el lactato y el β -hidroxibutirato en la cetoacidosis diabética) siguiesen a los iones H^+ hacia el interior celular y así no sería necesaria la redistribución del $K^{+43,48}$. Otra posibilidad, que sugieren los estudios experimentales es que los aniones orgánicos pueden ser utilizados como sustrato en las células del páncreas, provocando la liberación de la insulina⁴⁹. La insulina impulsa la captación celular de K^+ , y de esta forma, contrarresta el efecto directo de la acidemia. Sin embargo, la aplicabilidad de estos hallazgos en los humanos no se ha demostrado, especialmente en la cetoacidosis diabética, en la cual la anomalía primaria es la falta de insulina.

La alteración de la concentración plasmática de K^+ es mucho menos acusada en la alcalosis metabólica⁴³. A pesar de que en este trastorno existe un movimiento de H^+ fuera de la célula y un movimiento de K^+ dentro de la célula, por lo general hay una escasa reducción de la concentración plasmática de K^+ (a menos que se produzcan unas pérdidas urinarias o intestinales concomitantes). Esta falta relativa de efecto se debe en parte a que hay menos amortiguación celular (y, por lo tanto, menos movimiento transcelular de H^+) en la alcalosis metabólica que en la acidosis metabólica (33% frente a 57%)⁵¹. Tampoco se observan grandes cambios en la concentración plasmática de K^+ en la acidosis y alcalosis respiratorias por causas poco conocidas⁴³.

Hiperosmolalidad

La concentración plasmática de K^+ puede subir hasta 0,4 a 0,8 meq/L por cada aumento de 10 mosmol/Kg de la osmolalidad plasmática efectiva (por causa de hiperglucemia, hipernatremia o administración de manitol hipertónico)^{30,52-55}. La hiperosmolalidad provoca la difusión de agua fuera de las células a través de un gradiente osmótico (véase pág. 241). En esta situación dos factores colaboran para provocar un movimiento paralelo de

* La hipercalemia es un hallazgo habitual en la cetoacidosis y la acidosis láctica, aunque otros factores tienen más importancia. En la cetoacidosis, por ejemplo, la deficiencia de insulina y la hiperosmolalidad (véase más adelante) fomentan el movimiento del K^+ celular hacia el LEC. Por lo tanto la incidencia de hipercalemia en la cetoacidosis diabética es igual a la de la hiperglucemia no cetósica, en la cual se mantiene el pH relativamente normal⁵⁰.

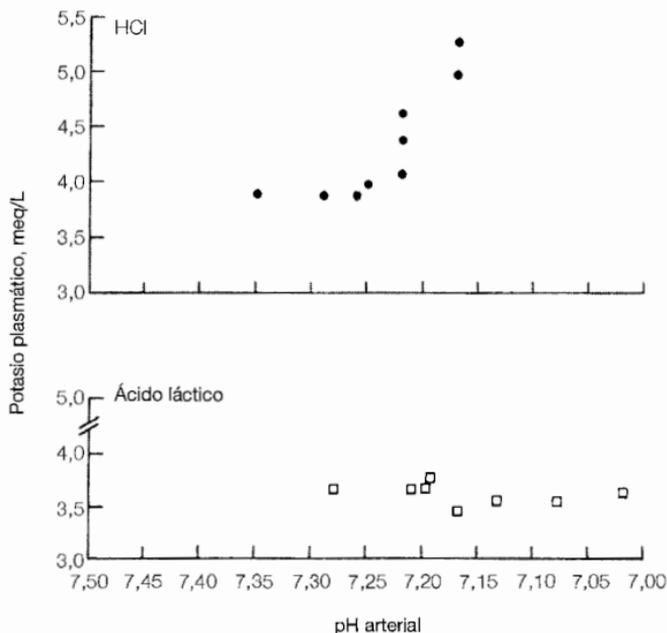


Fig. 12-6. Cambios de la concentración plasmática de K⁺ en relación con el pH arterial, en una acidosis clorhídrica inducida experimentalmente (HCl es un ácido mineral) y en una acidosis láctica en perros. (Utilizado con autorización de Pérez GO, Oster JR, Vaamonde CA, Nephron 27:233, 1981.)

K⁺ hacia el LEC:

- La pérdida de agua incrementa la concentración intracelular de K⁺, y por lo tanto genera un gradiente favorable para el movimiento extracelular de K⁺ a través de los *canales de K⁺* de la membrana celular.
- Las fuerzas de fricción entre el solvente (el agua) y el soluto pueden provocar que el K⁺ sea arrastrado con el agua a través de los *canales de la misma*. Este fenómeno, que se denomina *arrastre por solvente*, es independiente de los gradientes de concentración o eléctricos de K⁺ o de otros solutos.

Un ejemplo clínico frecuente de este fenómeno es el aumento de la concentración plasmática de K⁺ que se produce con la hiperglucemia en la diabetes no controlada (Fig. 12-7)^{50,52,53}. La hipercalemia se disipa posteriormente, a medida que se va excretando el exceso de K⁺ en la orina.

Tasas de destrucción y producción celular

Cualquier situación en la que la destrucción celular se ve aumentada (como un trauma importante o el síndrome de lisis tumoral) aumentaría la liberación de K⁺ (y los otros solutos celulares) al LEC⁵⁶⁻⁵⁸. El grado en que se aumenta la concentración plasmática de K⁺

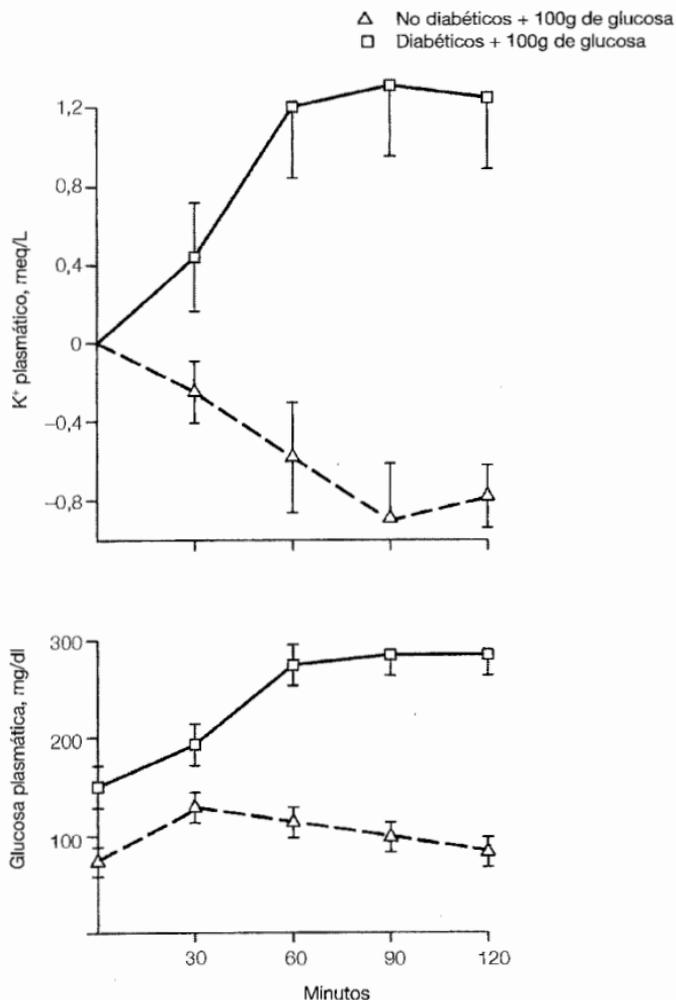


Fig.12-7. Efectos de una infusión de glucosa sobre la concentración plasmática de K^+ y de glucosa en individuos normales (triángulos) y en diabéticos (cuadrados). La concentración plasmática de K^+ cae en los individuos normales, debido a la liberación de insulina, y sube en los diabéticos, por el desarrollo de hiperglucemia y hiperosmolalidad. (Utilizado con autorización de Nicholis GL, Kahn T, Sánchez A, Gabrilove JL, Arch Intern Med 141:49, © 1981, American Medical Association.)

depende de la capacidad de captación de las otras células y de la capacidad renal de excreción de este exceso de K^+ .

Por otro lado, las situaciones de *producción celular rápida* pueden provocar un movimiento intracelular de K^+ e hipocalcemia. Este orden de sucesos se ha observado tras la administración de ácido fólico o vitamina B_{12} a pacientes con anemia megaloblástica, los cuales suelen responder con un aumento agudo e importante de la producción eritrocitaria y trombocitaria⁵⁹.

Resumen

La distribución basal de K^+ entre las células y el LEC está controlada principalmente por la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ de la membrana celular. Las catecolaminas y la insulina tienen menos importancia en el estado basal, pero desempeñan un papel importante, ya que aumentan la captación celular de K^+ tras una carga alimentaria. Esto protege de una elevación peligrosa en la concentración plasmática de K^+ hasta que el riñón pueda restaurar el equilibrio potásico mediante la eliminación del exceso de K^+ . Estas hormonas actúan de forma permisiva, ya que su tasa de secreción no se aumenta a través del K^+ .

La propia concentración plasmática de K^+ tiene un efecto directo sobre la distribución del mismo, de modo que el potasio entra en la célula con la hipercalemia y sale de la célula con la hipocalemia. Por lo tanto, la concentración plasmática de K^+ refleja el estado de la reserva corporal total de K^+ . Sin embargo, esta relación se ve perturbada en varias situaciones (como el ejercicio físico, algún tipo de acidosis metabólica y la hiperosmolalidad), en las que una redistribución interna altera la concentración plasmática de K^+ sin que haya cambios en las reservas del mismo.

EXCRECIÓN RENAL DEL POTASIO

A pesar de que una pequeña parte del K^+ se pierde a diario en las heces (5 a 10 meq) y en el sudor (0 a 10 meq), el riñón desempeña el papel principal en el mantenimiento del equilibrio potásico, ya que varía apropiadamente la secreción de K^+ según el aporte alimentario (el margen normal es de 40 a 120 meq/día). El acontecimiento más importante en la *excreción potásica es la secreción de K^+ dentro del lumen en la nefrona distal*, especialmente en las células principales del túbulo colector cortical y del segmento conector contiguo y en el túbulo colector medular⁶⁰⁻⁶².

Control segmentario del potasio

El control secuencial del K^+ filtrado en los diferentes segmentos de la nefrona se muestra en los experimentos de micropuntura en la Fig. 12-8^{60,63}. La depuración del potasio se compara con la de la insulina, la cual, tras su filtración, no sufre ni secreción ni reabsorción. De este modo, una caída en la relación C_K/C_{in} indica que se extrajo (o se reabsorbió) K^+ del líquido tubular, y un aumento de la relación quiere decir que se añadió K^+ al líquido tubular (secreción). La Figura 12-8 muestra que casi todo el K^+ filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y en el asa de Henle, y por consiguiente, se entrega menos del 10% de la carga filtrada de K^+ a la primera parte del túbulo distal ($C_K/C_{in} < 0,1$). El transporte proximal del K^+ , al parecer, sigue pasivamente al transporte del Na^+ y del agua⁶⁴, mientras que en la rama gruesa ascendente del asa de Henle se produce mediante el transportador $Na^+-K^+-2Cl^-$ en la membrana luminal (véase Fig. 4-2)⁶².

Por otro lado, en la nefrona distal se secreta el K^+ mediante el segmento conector, las células principales de túbulos colectores corticales y medulares exteriores y los con-

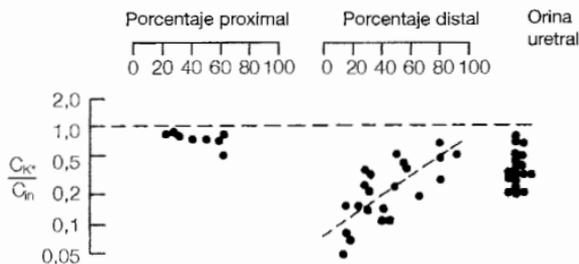


Fig. 12-8. Resumen del control de K^+ por el riñón de rata como función de la longitud del túbulo proximal y la nefrona distal cortical (incluye la última parte del túbulo distal, el segmento conector y el túbulo colector cortical). Cada punto en estos experimentos de micropuntura representa una muestra aislada. Un descenso de la relación C_{K^+}/C_{in} indica una reabsorción, mientras que un aumento en esta relación indica una secreción. La función que tienen el asa de Henle y el túbulo colector medular se puede apreciar en la diferencia que existe entre las muestras recogidas de la última parte del proximal y las recogidas de la primera parte del distal, y la diferencia entre las de la última parte del distal y las muestras de orina uretral, respectivamente. (Utilizado con autorización de Malnic G, Klose RM, Giebisch G, Am J Physiol 211:529, 1966.)

ductos colectores papilares (o medulares exteriores tal como muestra la relación creciente de C_{K^+}/C_{in} en la Figura 12-8^{60,61,65}). La secreción de K^+ en estos segmentos varía según las necesidades fisiológicas y, en general, es la responsable de la mayoría de la excreción urinaria de K^+ .

La secreción distal se contrarresta en parte por una *reabsorción de K^+* mediante las células intercaladas en los túbulos colectores corticales y medulares exteriores^{66,67}. Este proceso quizá sea llevado a cabo por una bomba $H^+-K^+-ATPasa$ activa en la membrana luminal, cuya acción resulta en la secreción de H^+ y la reabsorción de K^+ (véase Fig. 5-3)⁶⁸⁻⁷⁰. La depleción potásica aumenta la actividad de esta bomba^{68,70,71} y una sobrecarga de K^+ la reduce⁷². Es esta primera adaptación la que hace que se observe una *reabsorción neta apropiada de K^+* en vez de la secreción de K^+ en la nefrona distal durante la depleción potásica^{63,66,69}. La inhibición farmacológica selectiva de la bomba $H^+-K^+-ATPasa$ en esta misma situación de depleción potásica resulta en la interrupción de la reabsorción distal de K^+ ⁷¹.

Reciclaje medular. El K^+ que se reabsorbe en la rama ascendente gruesa pasa al intersticio medular. Parte de este potasio intersticial se secreta en el segmento S_3 del túbulo proximal o en la rama descendente delgada del asa de Henle; este K^+ adicional puede que se reabsorba otra vez al pasar por la médula exterior⁷³. Por lo tanto, existe un *reciclaje medular de K^+* , el cual consigue elevar la concentración relativa del mismo en el intersticio*. El papel fisiológico de este fenómeno no está claro. Es posible que la acumulación intersticial de K^+ fomente la excreción de K^+ mediante la minimización de la retrodifusión pasiva del mismo hacia fuera del lumen de los túbulos colectores (donde la concentración urinaria de K^+ alcanza su máximo). La concentración intersticial alta de K^+

* Este proceso es parecido al reciclaje de NH_4^+ entre el asa de Henle y el túbulo colector medular lo que fomenta la secreción neta de NH_4^+ (véase pág. 341).

puede contribuir a la excreción de K^+ mediante otro mecanismo, que consiste en la disminución del gradiente favorable a la reabsorción pasiva de K^+ , a través del portador $Na^+-K^+-2Cl^-$ del asa de Henle⁷⁴.

Modelo celular de la secreción de potasio

El potasio entra en la célula principal a través de la membrana basolateral mediante la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ y después se secreta a través de un gradiente electroquímico favorable, por los canales de potasio en la membrana luminal (Fig. 12-9)^{60,75,76}. En este último paso, el movimiento del K^+ desde la célula al lumen es aparentemente pasivo y, por lo tanto, está sujeto a todos los factores que afectan al transporte pasivo:

- El *gradiente de concentración* entre las dos caras de la membrana luminal, que equivale a la diferencia entre la concentración celular y tubular del K^+ .
A pesar de que la concentración celular total de K^+ es de 140 a 150 meq/L, las

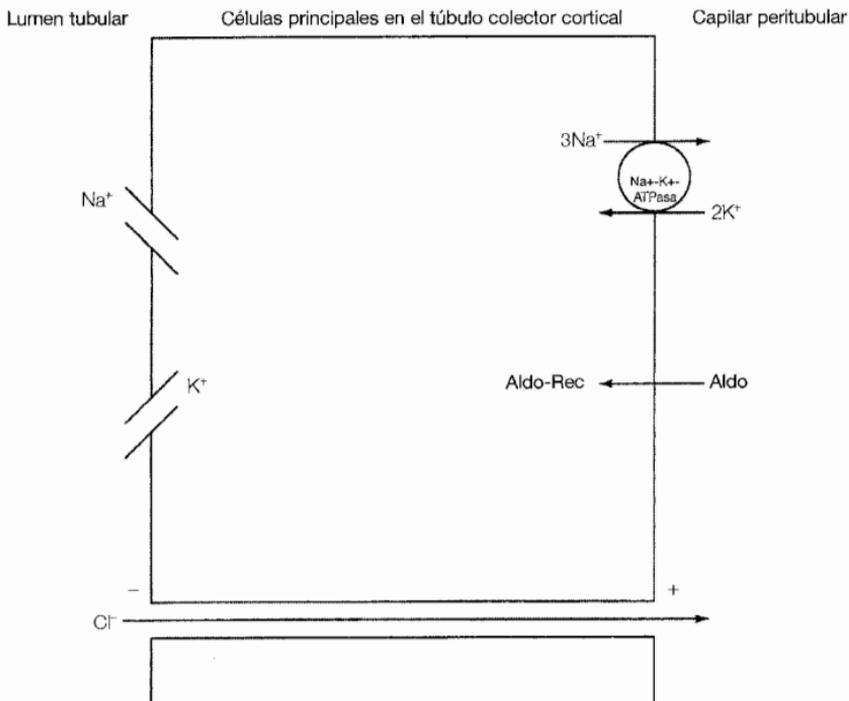


Fig. 12-9. Transporte iónico en las células principales secretoras de potasio en el túbulo colector cortical. El Na^+ luminal entra en la célula a través de los canales de Na^+ en la membrana luminal, impulsado por un gradiente de concentración generado por la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$. El voltaje negativo del lumen generado por este movimiento de Na^+ , fomenta, tanto la secreción de potasio (a través de los canales de K^+ en la membrana luminal), como la reabsorción de Cl^- (a través de la ruta paracelular). La aldosterona (Aldo) estimula estos procesos cuando entra en la célula y se combina con su receptor citosólico (Rec).

interacciones iónicas con los aniones multivalentes en la célula limitan el movimiento aleatorio o actividad del K^+ del citosol a alrededor de 80 a 90 meq/L^{77,78}. Esta concentración es todavía bastante superior a la del lumen tubular, pero no está claro todavía si este K^+ representa el fondo de transporte disponible para la secreción potásica⁷⁹. Independientemente de su composición exacta, el tamaño de este fondo no permanece constante: se incrementa apropiadamente tras una carga de K^+ y disminuye durante la depleción potásica⁷⁹. La concentración plasmática de potasio y la aldosterona son aparentemente los factores determinantes en esta respuesta.

- El *gradiente eléctrico*, que está generado mediante la reabsorción de Na^+ a través de los canales de Na^+ .
- La *permeabilidad* de la membrana luminal al K^+ , la cual refleja el número de canales de potasio abiertos.

Como veremos más adelante, la *aldosterona* y la *concentración plasmática de K^+* actuando conjuntamente, son los reguladores fisiológicos primarios de la secreción potásica⁸⁰. El flujo en la nefrona distal y la diferencia de potencial generada por la reabsorción de Na^+ son importantes también, pero su efecto es permisivo y no regulativo.

Aldosterona

La aldosterona desempeña un papel principal en la homeostasis potásica aumentando la secreción de K^+ en las células principales del túbulo colector cortical, en las células contiguas del segmento conector y en la parte exterior del túbulo colector medular⁸¹⁻⁸⁵. Una carga de potasio, por ejemplo, provoca directamente un aumento de la secreción de aldosterona y, por consiguiente, facilita la excreción del exceso de K^+ en la orina. Esta respuesta es muy eficiente, ya que un aumento de la concentración plasmática de K^+ de sólo 0,1 meq/L a 0,2 meq/L provoca una elevación significativa en la liberación de aldosterona⁸⁶. En comparación, la secreción de esta hormona se ve reducida durante la depleción potásica, lo que tiende a conservar el equilibrio potásico mediante la minimización de pérdidas urinarias adicionales.

La aldosterona, aparentemente, estimula cada uno de los pasos importantes que aparecen en la Figura 12-9: Aumenta el número de canales luminales abiertos de Na^+ y de K^+ e incrementa la actividad de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ de la membrana basolateral (véase pág. 180)^{87,88}. El efecto más precoz es el aumento de la permeabilidad luminal al Na^+ y, por consiguiente, la facilitación del movimiento intracelular del Na^+ . Posteriormente, este Na^+ pasa a la circulación sistémica mediante las bombas $Na^+-K^+-ATPasa$ ya activadas.

Estos cambios aumentan la secreción de K^+ a través de dos mecanismos:

- Al transportar el sodio a la circulación sistémica, la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ resulta en la captación de potasio, y se incrementa por tanto el fondo celular de transporte de K^+ ¹.
- La reabsorción del Na^+ catiónico deja el lumen relativamente electronegativo, y por lo tanto, aumenta el gradiente eléctrico favorable a la secreción de K^+ .

Cualquier incremento sostenido de la secreción potásica estará acompañado por

una actividad elevada de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$; si no fuera así, se produciría una depleción del K^+ celular. Es interesante que tomemos nota de que la relación entre la reabsorción de Na^+ y la del K^+ en el túbulo colector cortical es de 3:2, igual que la estequiometría de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ ⁸⁹. Esta observación indica el siguiente orden de acontecimientos: la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ transporta el Na^+ reabsorbido hacia fuera de la célula a cambio de K^+ extracelular; la mayor parte de este K^+ se secreta al lumen en vez de salir otra vez a través de la membrana basolateral a la circulación sistémica⁸⁹.

La importancia de la reabsorción de Na^+ en este proceso se muestra también en la respuesta al diurético amilorida (véase Cap. 15). Este fármaco cierra los canales lumbales de Na^+ y previene, por lo menos transitoriamente, el aumento de la secreción de K^+ , de la permeabilidad luminal al K^+ y la actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ que provoca la aldosterona^{88,89}.

Otras hormonas pueden aumentar la secreción distal de K^+ , por ejemplo, la ADH, que aumenta aparentemente el número de canales lumbales de K^+ ^{91,92}. A pesar de que la ADH no es un regulador de la excreción de K^+ , la elevación de la permeabilidad luminal al potasio puede tener un papel fisiológico importante. Puede contrarrestar la reducción del flujo distal que acompaña la reabsorción de agua inducida por la ADH y, por lo tanto, evitar una disminución no deseada de la excreción potásica⁹¹.

Concentración plasmática del potasio

La concentración plasmática de K^+ puede afectar de forma directa a la excreción potásica, independientemente de otros factores como la aldosterona⁹³. Esta relación se demuestra en la Figura 12-10. En este estudio se utilizaron perros adrenalectomizados, se les administró un tratamiento sustitutivo de aldosterona en diferentes dosis, y los estudiaron a diferentes niveles de aporte potásico. Conforme subía el aporte, se elevaba gradualmente la concentración plasmática de K^+ . Con la sustitución de aldosterona al nivel normal (50 $\mu\text{g}/\text{día}$, la curva en medio), el K^+ urinario se mantuvo en niveles bajos, hasta que sobrepasó la concentración plasmática de K^+ de 4,2 meq/L. Es en ese punto cuando empezó a aumentar marcadamente la excreción de K^+ en un intento de mantener el equilibrio potásico. Esto refleja supuestamente un efecto directo de la concentración plasmática de K^+ , ya que el nivel de aldosterona, el aporte de Na^+ , y el gasto urinario se han mantenido relativamente constantes.

Sin embargo, en los animales intactos, surge un aumento de la secreción de aldosterona tras una carga de K^+ , lo que provoca una excreción aún más rápida de K^+ (la curva de la izquierda, Fig.12-10). El riñón normalmente es tan eficiente excretando el exceso de K^+ que *la hipercalemia crónica no existirá si no hubiera un defecto asociado de excreción urinaria de potasio*.

Los estudios realizados en animales adrenalectomizados ilustran el mecanismo mediante el cual la concentración plasmática de K^+ afecta a la secreción distal de K^+ ^{94,95}. El potasio solo puede duplicar todos los cambios inducidos por la aldosterona en las células principales: incrementa la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ , aumenta la permeabilidad luminal al Na^+ y el K^+ (mediante el incremento del número de canales abiertos)⁷⁵, y también aumenta la actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ ⁹⁴. No se conoce

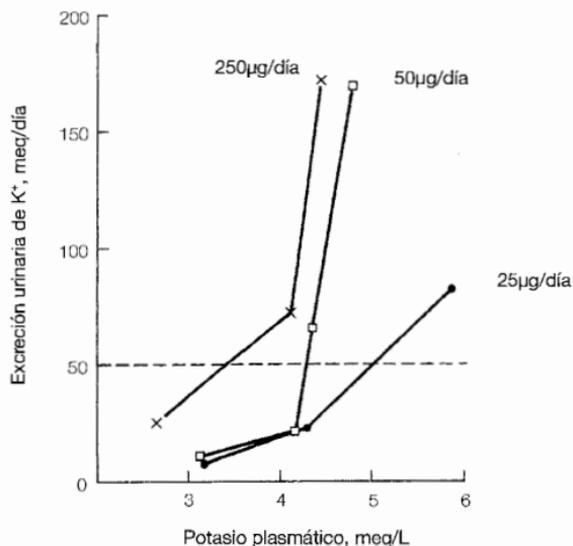


Fig. 12-10. Valores medios de la concentración plasmática de K⁺ y la excreción potásica urinaria en el estado estable, en perros adrenalectomizados, recibiendo niveles diferentes de sustitución de aldosterona y estudiados a un nivel creciente de aporte potásico. La línea discontinua representa los efectos observados cuando la excreción potásica está a 50 meq/día. (Tomado con permiso de Young DB, Paulsen AW, Am J Physiol 244:F28, 1983.)

la manera en que estos cambios se producen. Sin embargo, éstos son menos destacados que los que ocurren tras una carga potásica, cuando está acompañada por una elevación apropiada de la secreción de aldosterona⁹⁶.

Los experimentos de la Figura 12-10 muestran el efecto que tiene un cambio crónico en la secreción de aldosterona sobre la *concentración plasmática de K⁺ en el estado estable*⁹⁰. En los perros que reciben un nivel fisiológico de aldosterona (50 µg/día), con un aporte y excreción de K⁺ al nivel normal de 50 µg/día, la concentración plasmática de K⁺ estará a aproximadamente 4,3 meq/L, y 3,4 meq/L en los perros con hiperaldosteronismo (250 µg/día), y 5,0 en los perros con hipoaldosteronismo (20 µg/día). Cuando existe menos aldosterona disponible, la excreción potásica se vuelve menos eficiente y resultará en una concentración plasmática de K⁺ más alta, para que se establezca otro estado estable, donde el aporte equivalga a la excreción. Por lo tanto, el *hipoaldosteronismo* está asociado con hipercalemia, mientras el *hiperaldoesteronismo* primario aumenta las pérdidas urinarias, lo que a menudo resulta en una caída de la concentración plasmática de K⁺ (véanse Caps. 27 y 28).

Flujo distal

Un aumento del flujo distal es también un estímulo potencial importante para la secreción distal de K⁺ (Fig. 12-11)^{97,99}. Esta respuesta destaca cuando hay un aporte alimentario alto en K⁺, ya que existe una elevación concurrente en la liberación de aldosterona y una alta concentración plasmática de potasio, lo que resulta en una secreción basal alta de K⁺. En

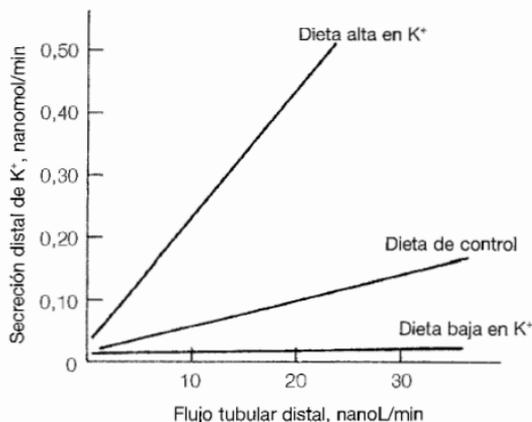


Fig. 12-11. Efectos combinados del aporte dietético y el flujo tubular distal sobre la secreción distal de K⁺. (Utilizado con autorización de Khuri RM, Wiederholt M, Strieder N, Giebisch G, Am J Physiol 228:1249, 1975.)

En las situaciones de depleción potásica existe una reabsorción neta de K⁺ y, por lo tanto, no es de extrañar que el flujo distal casi no tenga efecto en la secreción del potasio⁹⁷.

El mecanismo mediante el cual el flujo distal afecta el control renal del K⁺, no está del todo claro, aunque, aparentemente, la alteración de la concentración tubular del K⁺ desempeña un papel importante⁹⁸. Como hemos expuesto previamente, casi todo el K⁺ filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y en el asa de Henle; por lo tanto, la concentración de K⁺ del líquido tubular que llega a la nefrona distal está por debajo de 1 meq/L. La combinación de la secreción de K⁺ y la reabsorción de agua (cuando se secreta ADH) en los túbulos colectores corticales eleva la concentración tubular de K⁺⁹⁸. Un aumento del flujo distal limpia el K⁺ secretado y lo reemplaza por líquido proximal relativamente libre de potasio. De esta manera, se mantiene un gradiente favorable para que continúe la secreción de K⁺⁹⁹.

El resultado final es el mantenimiento de la concentración luminal de K⁺ casi constante mientras el flujo esté dentro de los márgenes fisiológicos; el aumento del flujo resultará en un aumento de la secreción de K⁺ sin que haya una elevación en su concentración luminal⁹⁹. Sin embargo, la concentración luminal de K⁺ se ve aumentada cuando se disminuye el flujo distal, a causa de una deshidratación, por ejemplo⁹⁹. En esta situación, la concentración luminal alta de K⁺ y la reducción del flujo distal provocan una disminución en el índice absoluto de la secreción de potasio.

La flujo dependencia de la secreción de K⁺ puede estar relacionada con los cambios de la concentración de Na⁺ en el líquido luminal que llega a los segmentos secretores de K⁺⁹⁹. El aumento del flujo, en general, conlleva un aumento en el Na⁺ entregado y, por lo tanto, reabsorbido en el túbulo colector cortical. De acuerdo con lo que hemos expuesto, esta elevación en el transporte de Na⁺ favorece la secreción de K⁺ de dos maneras: (1) Al entrar a las células a través de sus canales en la membrana luminal, el Na⁺ deja el lumen relativamente electronegativo y, de esta manera, genera un gradiente eléctrico favorable a la secreción de K⁺ hacia el lumen (véase más adelante), y (2) el transporte subsiguiente de este Na⁺ mediante la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa de la membrana basolateral repone la célula de K⁺ para que siga su secreción. Por lo tanto, esta flujo dependencia de la secreción potásica está probablemente mediada por los cambios paralelos en la entrega de agua y Na⁺⁹⁹.

El papel fisiológico. La relación entre la secreción de K^+ y el flujo distal desempeña un papel importante para que la aldosterona pueda controlar el equilibrio de Na^+ y K^+ independientemente⁸⁰ y también, como hemos comentado, para que la ADH pueda controlar el equilibrio hídrico sin alterar la secreción de K^+ (véase pág. 184)^{91,92}. Por ejemplo, una carga de Na^+ expande el volumen extracelular, provocando un descenso en la secreción de rennina y, por consiguiente, un descenso en la aldosterona. Este descenso de la secreción de aldosterona fomenta la secreción del exceso de Na^+ , y tendría que provocar una retención de K^+ y, por lo tanto, una hipercalemia. No obstante esto no ocurre, ya que el volumen aumentado resulta en una velocidad de filtración glomerular (VFG) alta y reduce la reabsorción proximal de Na^+ , aumentan ambos efectos y el flujo distal. Este flujo contrarresta la caída de la aldosterona y, de esta manera, la secreción de K^+ no cambia o experimenta cambios mínimos^{80,101}.

El resultado sería diferente si esta carga de Na^+ se le administrara a un paciente incapaz de suprimir la secreción de aldosterona, como en el caso del hiperaldosteronismo primario¹⁰². En esta situación, el efecto del flujo distal aumentado y el efecto de la aldosterona normal o aumentada combinados, conducirían a una secreción elevada de K^+ y, por consiguiente, a una caída en la concentración plasmática de K^+ ^{102,103}.

En los pacientes deshidratados, estos cambios ocurren al revés, ya que la combinación del aumento de aldosterona y el flujo distal reducido permite la conservación de Na^+ sin cambios significativos del equilibrio potásico^{80,104}. Es por eso que los pacientes con insuficiencia cardiaca o cirrosis que no están recibiendo tratamiento son, *en general, normocalémicos*, a pesar de un hiperaldosteronismo secundario y unos niveles altos de ADH. Si llega a aumentar el flujo distal, se producirán pérdidas inapropiadas de K^+ . Éste es aparentemente *el mecanismo principal a través del cual los diuréticos de asa y las tiazidas inducen la hipocalemia*¹⁰⁵. Estos fármacos aumentan el flujo mediante la reducción de la reabsorción de Na^+ y de agua en el asa de Henle y el túbulo distal, respectivamente (véase Cap. 15). También tienden a estimular la secreción de aldosterona por la reducción concomitante del volumen extracelular.

Reabsorción del sodio y diferencia de potencial transepitelial

La diferencia de potencial transepitelial a través de la célula tubular afecta de manera importante la secreción de K^+ , ya que éste es una partícula que tiene carga. La diferencia de potencial normal de las células secretoras de K^+ es aproximadamente, de -15 a -50 mV (lumen negativo)^{89,106,107}. Este potencial se genera mediante la reabsorción de Na^+ desde el lumen al capilar peritubular (Fig. 12-12). La reabsorción de Na^+ deja el lumen relativamente electronegativo, ya que el Na^+ lleva una carga positiva. El Cl^- se reabsorbe pasivamente a través de la ruta paracelular mediante este gradiente eléctrico; existe, sin embargo, un retraso ilimitado en el tiempo y es este retraso lo que crea esta diferencia de potencial que se observa.

Se puede ilustrar la importancia que tiene el Na^+ en la generación de este potencial cuando reemplazamos el Na^+ luminal por un catión no reabsorbible, como la colina⁺¹⁰⁶. En esta situación, la diferencia de potencial baja a cero (Fig. 12-12). Por otro lado, cuan-

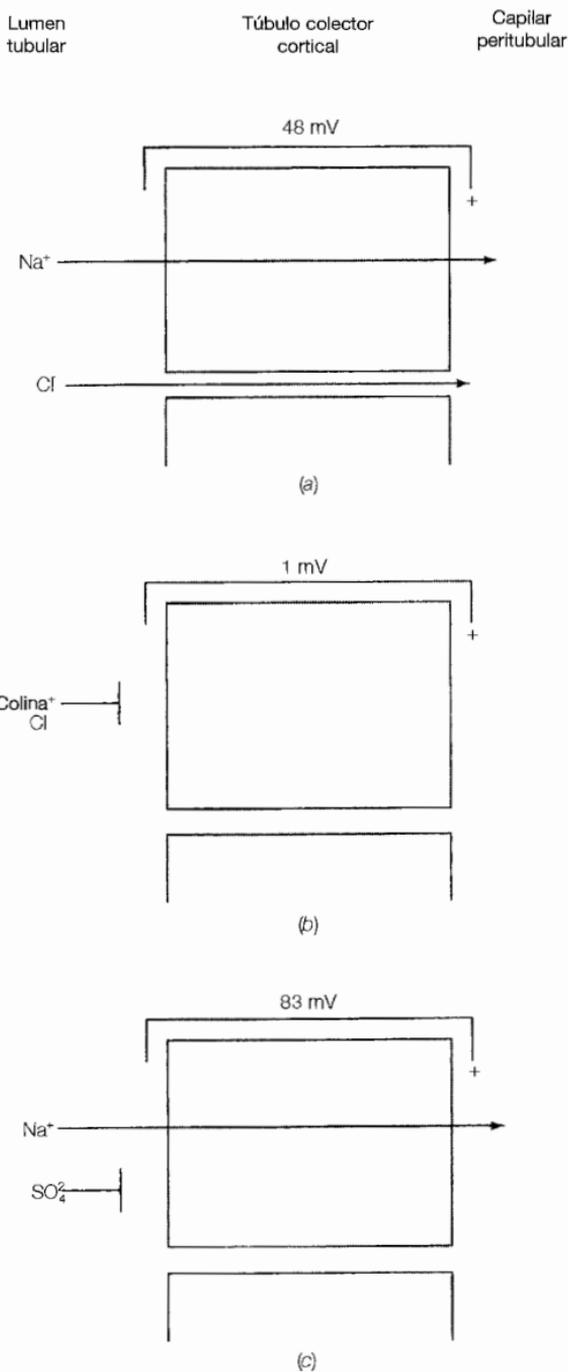


Fig. 12-12. Representación esquemática de los acontecimientos eléctricos en una célula principal típica del túbulo colector cortical. a) El Na^+ se transporta activamente desde el lumen hasta el capilar. El Cl^- sigue a través de la ruta paracelular después de un retardo; este retardo crea la diferencia de potencial transepitelial de -35 a -50 mV, con el lumen negativo. b) La sustitución del Na^+ luminal por el catión no reabsorbible colina prácticamente elimina la diferencia de potencial, y de esta manera ilustra el papel central que tiene el transporte de Na^+ . c) La sustitución del Cl^- luminal por el anión no reabsorbible SO_4^{2-} aumenta el retardo aniónico y por lo tanto aumenta la diferencia de potencial y, por consiguiente, la secreción luminal del K^+ . (Datos utilizados con autorización de Giebisch G, Malnic G, Klose RM, Windhager EE, Am J Physiol 211:560, 1966.)

do reemplazamos el Cl^- luminal por un anión escasamente reabsorbible como el SO_4^{2-} , se aumenta el retraso aniónico y, por lo tanto, la diferencia de potencial.

El papel central que tiene la diferencia de potencial generada por el Na^+ en la secreción del K^+ la puede ilustrar la respuesta al diurético amilorida⁷⁹. Este fármaco perjudica la entrada del Na^+ a las células de la nefrona distal mediante el cierre de los canales de Na^+ en la membrana luminal¹⁰⁸. El resultado final es una reabsorción de Na^+ reducida y una caída en la diferencia de potencial transepitelial, a pesar de la aldosterona^{79,88,105}. También se observa una reducción importante en la secreción de K^+ , probablemente debido a la disminución de la diferencia de potencial, ya que la amilorida no tiene efectos directos conocidos sobre el control del K^+ ¹⁰⁸.

La acción estimuladora que tiene el transporte de Na^+ sobre la secreción de K^+ destaca más cuando se entrega el Na^+ con un *anión no reabsorbible en vez del Cl^-* . En esta situación, habrá menos Cl^- disponible para la reabsorción que disipe la carga negativa del lumen y el gradiente eléctrico que genera la reabsorción del Na^+ . Por ejemplo, un sujeto deshidratado tendrá una estimulación fuerte de la aldosterona para la reabsorción de Na^+ en el túbulo colector cortical. En esta situación, la administración de Na_2SO_4 resultará en la reabsorción de Na^+ sin que pueda arrastrar el SO_4^{2-} y, consiguientemente, se aumenta la diferencia de potencial (Fig. 12-12) y por lo tanto la secreción de K^+ ^{107,109,110}. En comparación, si el balance de Na^+ fuera normal, la entrega de Cl^- sería normal y no habría estímulo para la liberación de aldosterona ni retención de un exceso de Na^+ . Por lo tanto, el Na_2SO_4 será excretado con un pequeño incremento de la secreción de K^+ ^{109,110}.

Un ejemplo clínico de este fenómeno puede suceder tras la administración intravenosa del antibiótico carbenicilina, que lleva una carga de Na^+ de 4,7 meq/g. Treinta gramos de este compuesto contienen unos 140 meq de aniones de carbenicilina; al no ser reabsorbible este anión, su presencia en el líquido tubular puede provocar, en algunos pacientes, un aumento de la secreción de K^+ y una hipocalcemia^{111,112}.

Los estudios en humanos sugieren que los aniones no reabsorbibles desempeñan un papel determinante, independientemente del estado de hidratación en la secreción de K^+ ¹¹⁰.

pH extracelular

Los cambios del pH extracelular provocan desplazamientos recíprocos de H^+ y K^+ entre las células y el LEC, como se ha expuesto anteriormente. Por lo tanto, la alcalemia tiende a provocar movimientos intracelulares de K^+ , mientras que la acidemia provoca el movimiento extracelular del potasio. Estos cambios de la concentración celular de K^+ tienden a reducir la secreción de K^+ en la acidemia y a incrementar la secreción de K^+ en la alcalemia¹¹³⁻¹¹⁵.

Estos efectos inducidos por el pH son transitorios y frecuentemente anulados por las variaciones concurrentes de los otros factores que ejercen el control de K^+ ^{116,117}. Por ejemplo, en la acidosis renal tipo 2, la reabsorción proximal de HCO_3^- se ve perjudicada (véase Cap. 19). Consecuentemente, se entrega más Na^+ y más del HCO_3^- , escasamente reabsorbible, a los sitios secretorios distales. De esta forma, el efecto directo de la acidosis se ve anulado por estos cambios, y el resultado es de pérdida potásica^{118,119}. Lo

mismo ocurre en la cetoacidosis diabética, en la que se entrega a la nefrona distal el Na^+ y el agua con los iones de cetoácido, β -hidroxibutirato y acetoacetato.

Respuesta renal al agotamiento o la sobrecarga de potasio

Se puede resumir el control de la excreción de K^+ con un repaso de las respuestas renales a los cambios del equilibrio potásico.

Agotamiento potásico. La excreción de K^+ se ve apropiadamente disminuida durante un agotamiento potásico^{63,66,120}. Esta respuesta inicial refleja la reducción de la liberación de aldosterona provocada por un efecto directo del K^+ sobre las células de la zona glomerulosa adrenal¹²¹. Al cabo de varios días, sin embargo, la concentración celular baja del K^+ en la nefrona distal empieza a tener un papel importante¹²⁰. En este momento, ni la administración de aldosterona^{120,122} ni un flujo distal aumentado (Fig. 12-11) pueden provocar una pérdida urinaria sustancial de K^+ .

En esta situación, la disminución de la excreción de K^+ se debe a una secreción reducida y a la reabsorción activa de K^+ ^{61,66}. Este último proceso lo llevan a cabo las células intercaladas de la corteza y la médula exterior^{66,67} mediante la bomba H^+/K^+ -ATPasa luminal^{69,71}. La actividad de esta bomba, que reabsorbe K^+ y secreta H^+ , se ve incrementada durante la depleción potásica^{70,71}. Estos cambios conllevan un incremento de la superficie de la membrana luminal^{66,67} debido, en parte, a la inserción de bombas H^+/K^+ -ATPasa adicionales en la membrana luminal⁶¹.

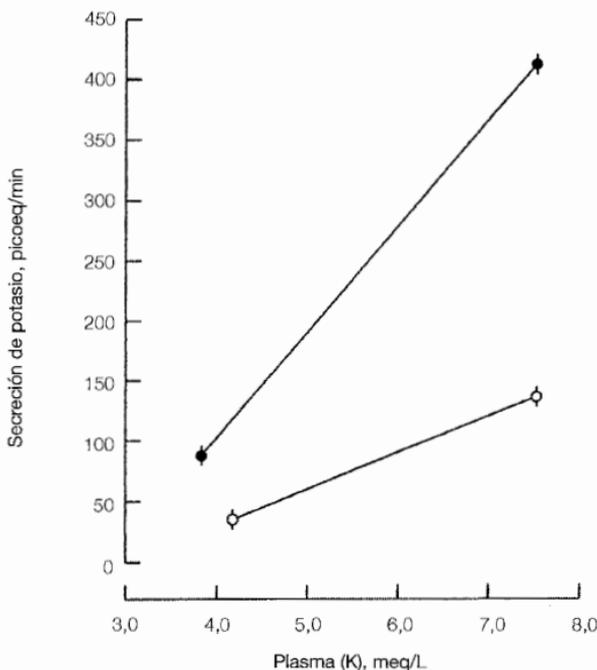
El resultado final es que se puede bajar la excreción de K^+ a de 5 a 15 meq/día cuando existe un déficit total de K^+ de 50 meq a 150 meq/L, y a 5 meq a 15 meq/día con un déficit mayor¹²³. La incapacidad de una conservación más eficiente de K^+ se debe al escape pasivo del K^+ celular, mediante un gradiente de concentración favorable al lumen tubular a través de canales catiónicos de baja selectividad en el segmento terminal de la nefrona y en el conducto colector de la médula interior¹²⁴.

Sobrecarga potásica. La excreción urinaria de K^+ aumenta tras una carga de K^+ ⁶⁰. Esta respuesta es tan eficaz, que se puede mantener el equilibrio potásico, en personas normales, aunque se *umente de forma lenta* el nivel de aporte alimentario de K^+ , desde su nivel normal de 60 a 80 meq/día hasta 500 meq/día o más^{125,126}. Esta respuesta se da mediante la aldosterona y la misma concentración plasmática elevada de K^+ ^{80,126}.

La capacidad de aguantar una carga que sería mortal si se diera de forma aguda; se denomina la *adaptación al K^+* y es principalmente el resultado de una excreción urinaria de potasio más rápida¹²⁷. Se puede inducir una adaptación precoz tomando una única comida normal. Por ejemplo, las ratas a las que se les dio una única comida con un contenido normal de K^+ tenían mejor capacidad para excretar una carga intravenosa de K^+ que las ratas en ayunas, incluso varias horas más tarde. Una excreción mejor significa una elevación menor de la concentración plasmática de K^+ ¹²⁸.

La aldosterona, además del aumento de la excreción urinaria, activa dos factores que participan en la adaptación crónica: (1) el aumento de la captación celular extrarrenal de K^+ ^{129,130}, cuya importancia no está clara¹³¹ y (2) el aumento de las pérdidas intestinales mediante la secreción colónica del K^+ ^{132,133}.

Fig. 12-13. Relación entre la concentración plasmática de K^+ (que está elevada por una infusión de KCl), y la secreción distal de K^+ en animales de control (círculos abiertos), y en animales adaptados al K^+ (círculos cerrados), tras cuatro semanas de dieta alta en K^+ . A cualquier concentración plasmática de K^+ , la secreción de K^+ es de dos a cuatro veces más alta en los animales adaptados. (Utilizado con autorización de Stanton BA, Am J Physiol 257:R989, 1989.)



La excreción incrementada de K^+ durante el período de adaptación se debe a un aumento de la secreción a lo largo de la última parte de la nefrona distal incluyendo el segmento conector corto, y en las células principales de los túbulos colectores corticales y medulares exteriores^{66,84,95,96,134}. La eficacia de esta respuesta está ilustrada en la Figura 12-13, la cual demuestra cómo la secreción distal de K^+ a una concentración plasmática dada, es de dos a cuatro veces mayor en las ratas adaptadas al K^+ ⁶¹. La reabsorción reducida en las células intercaladas (mediante una actividad reducida de la bomba K^+ -ATPasa), además del aumento de la secreción puede contribuir a la caliuresis⁷².

Para ser llevada a cabo de forma completa, esta respuesta requiere tanto una secreción aumentada de aldosterona como una pequeña elevación de la concentración plasmática de K^+ ^{84,96}. Ambas actúan parcialmente mediante la activación de la bomba Na^+ - K^+ -ATPasa en los segmentos distales^{95,135}, bien directamente, o bien mediante el incremento de la entrada de Na^+ luminal a la célula^{87,90,94}. Morfológicamente, este incremento de actividad de la bomba Na^+ - K^+ -ATPasa está correlacionado con un aumento de la superficie de la membrana basolateral, lugar en donde se insertan las bombas adicionales⁶¹. Este cambio morfológico empieza durante el primer día, tras un aporte dietético alto en K^+ y sólo llega a su meseta pasadas unas dos semanas.

Se puede ilustrar el papel que desempeñan estos parámetros en humanos a través de la respuesta a una sobrecarga crónica de K^+ (400 meq/día) en personas normales (Fig. 12-14)¹²⁶. La concentración plasmática de K^+ subió de 3,8 meq a 4,8 meq/L y la concentración plasmática de aldosterona subió 2,5 veces en los dos primeros días. Después de veinte días, sin embargo, la concentración plasmática, tanto del K^+ como de la aldosterona,

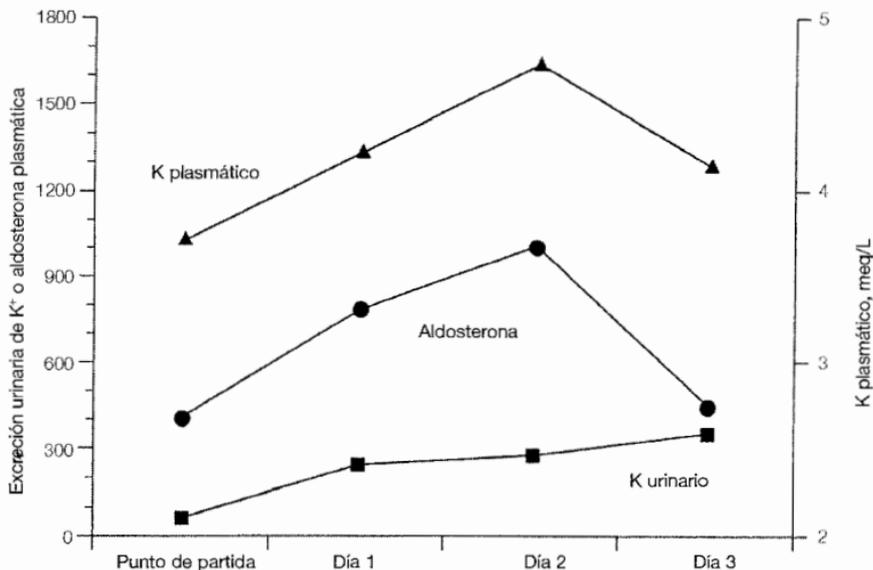


Fig. 12-14. Respuesta a un aporte de K^+ aumentado a 400 meq/día en individuos normales. La excreción urinaria de K^+ se eleva durante los primeros dos días y luego se mantiene. Esta respuesta es impulsada inicialmente por el aumento de la concentración plasmática, tanto del K^+ , como de la aldosterona. Llegado el día veinte, la eficiencia de la secreción de K^+ ha aumentado, y ha producido unos niveles más bajos de la concentración plasmática de K^+ (a 4.,2 meq/L), y una normalización de la concentración de aldosterona. (Adaptado de Rabelink TJ, Koomans HA, Hené RJ, Darhout Mees EJ, *Kidney Int* 38:942, 1990. Reimpreso con autorización de *Kidney International*.)

terona ya habían vuelto parcialmente hacia sus niveles basales, a pesar de que la excreción urinaria de K^+ seguía muy elevada.

La eficiencia aumentada de la excreción de K^+ en este momento, se debía a una actividad aumentada de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$, inducida por la hipercalemia¹²⁶. La interrupción de la carga diaria de K^+ conduce a una retención transitoria de Na^+ que proporciona una prueba indirecta que respalda la hipótesis, ya que esto puede que refleje el período necesario para que baje la actividad de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ a su nivel normal.

El ejemplo clínico principal de la adaptación al potasio es la insuficiencia renal crónica, en la cual una combinación de un aporte constante de K^+ y de un número reducido de nefronas funcionales requiere un incremento de la secreción de K^+ por nefrona^{136,137}. Esto permite el mantenimiento del balance de K^+ hasta en la enfermedad avanzada, siempre que el aporte no sea excesivo, el gasto urinario, y por lo tanto el flujo distal sean adecuados, y la secreción de aldosterona pueda aumentarse apropiadamente^{138,139}.

Los estudios en animales de experimentación con fracaso renal indican que la actividad $Na^+-K^+-ATPasa$ en la nefrona distal se ve aumentada, lo que es una correlación prevista de la secreción aumentada por nefrona¹⁴⁰. Sin embargo, la actividad aumentada de la bomba sólo se produce cuando el aporte de K^+ es normal y no cuando se reduce ésta en proporción con la caída de la VFG, ya que el incremento de la secreción de K^+ por nefrona no es necesario¹⁴⁰. Este hallazgo sugiere que el aumento de la actividad de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ es *apropiado* y *específico* y no inducido por la insuficiencia renal.

El incremento de la secreción colónica de K^+ puede desempeñar un papel importante durante la enfermedad renal avanzada^{132,141}. Se ha estimado que el aumento de las pérdidas intestinales de K^+ es el responsable del 30% al 50% de la excreción del K^+ ingerido en los pacientes con insuficiencia renal terminal que necesitan diálisis^{5,142}.

RESUMEN

El mantenimiento de una concentración plasmática normal de K^+ depende de la capacidad del K^+ para entrar en las células, en las cuales logra alcanzar concentraciones altas, y también depende de la excreción urinaria del aporte neto de K^+ . Tras un aporte de una carga de K^+ , la mayor parte del exceso de K^+ se ve captado por las células. Unos niveles basales de catecolaminas y de insulina favorecen esta respuesta. Esta captación celular minimiza el incremento de la concentración plasmática de K^+ hasta que el exceso de K^+ se excreta en la orina.

La excreción urinaria de K^+ es una función en gran parte de la nefrona distal, precisamente de las células principales de los túbulos colectores corticales. Los factores importantes para el control de este proceso son la aldosterona y la misma concentración plasmática de K^+ . El flujo distal y la diferencia de potencial transepitelial (que se genera principalmente mediante la reabsorción de Na^+) desempeñan un papel *permisivo*: el balance de K^+ no los afecta, pero para la secreción adecuada de K^+ , su presencia es necesaria en valores relativamente normales.

La comprensión de estos principios facilita el control de los pacientes con desequilibrio potásico. Una hipercalemia crónica, por ejemplo, *indica necesariamente un defecto en la secreción distal de K^+* , ya que la respuesta de adaptación al K^+ normalmente es capaz de excretar el exceso de K^+ (Fig. 12-14). Como hemos comentado, existen dos mecanismos importantes mediante los cuales la secreción de K^+ puede verse perjudicada, el hipoaldosteronismo y la *reducción del flujo distal* (debida a una deshidratación importante, o a un fracaso renal avanzado). Estas dos condiciones, por lo tanto, constituyen el diagnóstico diferencial más frecuente de la hipercalemia persistente (véase Cap. 28).

El agotamiento urinario de K^+ y la hipocalemia, por otro lado, son el resultado de la activación del proceso distal de secreción. Sus causas más frecuentes son el *hiperaldoesteronismo* (mientras se mantenga el flujo distal), el *aumento de flujo distal* (mientras se mantenga la secreción de aldosterona normal o elevada, como durante una terapia diurética), y la entrega de Na^+ acompañado con un *anión no reabsorbible* (como en la cetoacidosis diabética y en la acidosis tubular renal tipo 2)^{118,119}.

PROBLEMAS

12-1. ¿Qué efecto debe tener la deficiencia de aldosterona sobre la excreción urinaria de K^+ ? ¿Cuál es el factor que limita los cambios producidos?

12-2. En un paciente con hiperaldoesteronismo primario debido a un adenoma adrenal, ¿qué efecto puede tener un incremento del aporte de Na^+ sobre su excreción urinaria de K^+ ? ¿En qué se diferencia esta respuesta de la que pueda tener un individuo normal?

12-3. La depleción potásica habitualmente se debe a unas pérdidas urinarias o gastrointestinales de K^+ . ¿Qué prueba resultaría útil para distinguir estos trastornos?

12-4. Los pacientes no tratados, con una depleción del volumen circulatorio efectivo debida a una insuficiencia cardiaca o a una cirrosis (véase Cap. 10) son en general, normocalémicos, a pesar de que existe frecuentemente un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. ¿Por qué la aldosterona no provoca una excreción excesiva de K^+ en esta situación? ¿Qué cambios en la secreción de K^+ podría producir un diurético como la furosemida en caso de que se les administre con el propósito de aumentar la excreción de Na^+ y agua?

12-5. ¿Cuál de los siguientes fármacos puede elevar la concentración plasmática de K^+ ?

- Un inhibidor de la enzima conversora, que limita la formación de la angiotensina II.
- Un diurético de tiazidas.
- Un bloqueador β -adrenérgico.
- Un bloqueador α -adrenérgico.
- Una infusión intravenosa de glucosa.

12-6. La ADH produce un aumento de la reabsorción de agua en los túbulos colectores. En los pacientes con diabetes insípida central, la diuresis puede sobrepasar 10 L/día, a causa de la reducción de reabsorción de agua en el túbulo colector. ¿Qué efecto puede tener este estado de diuresis sobre la excreción de K^+ ?

BIBLIOGRAFÍA

- Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na, K -pump in skeletal muscle. *Kidney Int* 35:1, 1989.
- Doucet A. Function and control of Na - K -ATPase in single nephron segments of the mammalian kidney. *Kidney Int* 34:749, 1988.
- Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 72:521, 1982.
- DeVoe RD, Maloney PC. Principles of cell homeostasis, in Mountcastle VB (ed): *Medical Physiology*, 14th ed. St Louis, Mosby, 1980.
- Brown RS. Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int* 30:116, 1986.
- Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine* 60:339, 1981.
- Reza MJ, Kovick RB, Shine KI, Pearce ML. Massive intravenous digoxin overdose. *N Engl J Med* 291:777, 1974.
- Kaji D, Kahn T. Na^+ - K^+ pump in chronic renal failure. *Am J Physiol* 252:F785, 1987.
- Edmondson RPS, Thomas RD, Hilton RJ, et al. Leucocyte electrolytes in cardiac and non-cardiac patients receiving diuretics. *Lancet* 1:12, 1974.
- Casey TH, Summerskill WHJ, Orvis AL. Body and serum potassium in liver disease. I. Relationship to hepatic function and associated factors. *Gastroenterology* 48:198, 1965.
- Bilbrey GL, Carter NW, White MG, et al. Potassium deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 4:423, 1973.
- Winkler AW, Hoff HE, Smith PK. The toxicity of orally administered potassium salts in renal insufficiency. *J Clin Invest* 20:119, 1941.
- DeFronzo R, Taufield P, Black H, et al. Impaired renal tubular potassium secretion in sickle cell disease. *Ann Intern Med* 90:310, 1979.
- DeFronzo RA, Bia M, Birkhead G. Epinephrine and potassium homeostasis. *Kidney Int* 20:83, 1981.
- Brown MJ, Brown DC, Murphy HB. Hypokalemia from β_2 -receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 309:1414, 1983.
- Williams ME, Gervino EV, Rosa RM, et al. Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. *N Engl J Med* 312:823, 1985.
- Clausen T, Flatman JA. Effect of insulin and epinephrine on Na^+ - K^+ -ATPase and glucose transport in soleus muscle. *Am J Physiol* 252:E492, 1987.
- Rosa RM, Silva P, Young JB, et al. Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med* 302:431, 1980.
- Allon M, Dansby L, Shanklin N. Glucose modulation of the disposal of an acute potassium load in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 94:475, 1993.

20. Struthers AD, Whitesmith R, Reid JL. Prior thiazide treatment increases adrenaline-induced hypokalemia. *Lancet* 1:1358, 1983.
21. Schnack C, Podolsky A, Watzke H, et al. Effect of somatostatin and oral potassium administration on terbutaline-induced hypokalemia. *Am Rev Respir Dis* 139:176, 1989.
22. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am J Med* 86:653, 1989.
23. Braden GL, von Oeyen PT, Germain MJ, et al. Ritodrine- and terbutaline-induced hypokalemia in preterm labor: Mechanisms and consequences. *Kidney Int* 51:1867, 1997.
24. Goldenberg IF, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Effect of dobutamine on plasma potassium in congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 63:843, 1989.
25. Zierler KL, Rabinowitz D. Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism. Persistence of its actions on potassium and free fatty acids without its effects on glucose. *J Clin Invest* 43:950, 1964.
26. DeFronzo RA, Sherwin RS, Dillingham M, et al. Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism: Studies with somatostatin in normal dogs and in normal and diabetic human beings. *J Clin Invest* 61:472, 1978.
27. Lytton J, Lin JC, Guidotti G. Identification of two molecular forms of (Na⁺, K⁺)-ATPase in rat adipocytes. Relation to insulin stimulation of the enzyme. *J Biol Chem* 260:1177, 1985.
28. Dluhy RG, Axelrod L, Williams GH. Serum immunoreactive insulin and growth hormone response to potassium infusion in normal man. *J Appl Physiol* 33:22, 1972.
29. Cox M, Sterns RH, Singer I. The defense against hyperkalemia. The roles of insulin and aldosterone. *N Engl J Med* 299:525, 1978.
30. Kurtzman NA, Gonzalez J, DeFronzo RA, Giebisch G. A patient with hyperkalemia and metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 15:333, 1990.
31. Blumberg A, Weidmann P, Shaw S, Gnadinger M. Effect of various therapeutic approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure. *Am J Med* 85:507, 1988.
32. Kunin AS, Surawicz B, Sims EA. Decrease in serum potassium concentration and appearance of cardiac arrhythmias during infusion of potassium with glucose in potassium-depleted patients. *N Engl J Med* 266:228, 1962.
33. DeFronzo RA, Lee R, Jones A, Bia M. Effect of insulinopenia and adrenal hormone deficiency on acute potassium tolerance. *Kidney Int* 17:586, 1980.
34. Daut J, Maier-Rudolph W, von Beckerath N, et al. Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science* 247:1341, 1990.
35. Knochel JP, Schlein EM. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest* 51:1750, 1972.
36. Sessard J, Vincent M, Annat G, Bizollon CA. A kinetic study of plasma renin and aldosterone during changes of posture in man. *J Clin Endocrinol Metab* 42:20, 1976.
37. Struthers AD, Quigley C, Brown MJ. Rapid changes in plasma potassium during a game of squash. *Clin Sci* 74:397, 1988.
38. Thomson A, Kelly DT. Exercise stress-induced changes in systemic arterial potassium in angina pectoris. *Am J Cardiol* 63:1435, 1989.
39. Lindinger M, Heigenhauser GJF, McKelvie RS, Jones NL. Blood ion regulation during repeated maximal exercise and recovery in humans. *Am J Physiol* 262:R126, 1992.
40. Lim M, Linton RAF, Wolff CB, Band DM. Propranolol, exercise and arterial plasma potassium. *Lancet* 2:591, 1981.
41. Knochel JP, Blanchley JD, Johnson JH, Carter NW. Muscle cell electrical hyperpolarization and reduced exercise hyperkalemia in physically conditioned dogs. *J Clin Invest* 75:740, 1985.
42. Don BR, Sebastian A, Cheitlin M, et al. Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy. *N Engl J Med* 322:1290, 1990.
43. Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 71:456, 1981.

44. Magner PO, Robinson L, Halperin RM, et al. The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: A re-evaluation. *Am J Kidney Dis* 11:220, 1988.
45. Fulop M. Serum potassium in lactic acidosis and ketoacidosis. *N Engl J Med* 300:1087, 1979.
46. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures: A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med* 297:796, 1977.
47. Perez GO, Oster JR, Vaamonde CA. Serum potassium concentration in acidemic states. *Nephron* 27:233, 1981.
48. Graber M. A model of the hyperkalemia produced by metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 22:436, 1993.
49. Adrogue HJ, Chap Z, Ishida T, Field J. Role of endocrine pancreas in the kalemic response to acute metabolic acidosis in conscious dogs. *J Clin Invest* 75:798, 1985.
50. Arief AI, Carroll HJ, Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: Clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* 51:73, 1972.
51. Pitts RF. *Physiology of the Kidney and Body Fluids*. Chicago, Year Book, 1974, chap 11.
52. Nicolis GL, Kahn T, Sanchez A, Gabrilove JL. Glucose-induced hyperkalemia in diabetic subjects. *Arch Intern Med* 41:49, 1981.
53. Viberti GC. Glucose-induced hyperkalaemia: A hazard for diabetics? *Lancet* 1:690, 1978.
54. Conte G, Dal Canton A, Imperatore P, et al. Acute increase in plasma osmolality as a cause of hyperkalemia in patients with renal failure. *Kidney Int* 38:301, 1990.
55. Moreno M, Murphy C, Goldsmith C. Increase in serum potassium resulting from the administration of hypertonic mannitol and other solutions. *J Lab Clin Med* 73:291, 1969.
56. Arseneau JC, Bagley CM, Anderson T, Canellos GP. Hyperkalemia, a sequel to chemotherapy of Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1:10, 1973.
57. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 94:133, 1993.
58. Drakos P, Bar-Ziv J, Catane R. Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 17:502, 1994.
59. Lawson DH, Murray RM, Parker JLW. Early mortality in the megaloblastic anaemias. *Q J Med* 41:1, 1972.
60. Giebisch G, Wang W. Potassium transport: From clearance to channels and pumps. *Kidney Int* 49:1624, 1996.
61. Stanton BA. Renal potassium transport: Morphological and functional adaptations. *Am J Physiol* 257:R989, 1989.
62. Greger R, Gogelein H. Role of K^+ conductive pathways in the nephron. *Kidney Int* 31:1055, 1987.
63. Malnic G, Klose RM, Giebisch G. Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron. *Am J Physiol* 211:529, 1966.
64. Kaufman JS, Hamburger RJ. Passive potassium transport in the proximal convoluted tubule. *Am J Physiol* 248:F228, 1985.
65. Diezi J, Michaud P, Aceves J, Giebisch G. Micropuncture study of electrolyte transport across papillary collecting duct of the rat. *Am J Physiol* 224:623, 1973.
66. Stanton BA, Biemesderfer D, Wade JB, Giebisch G. Structural and functional study of the rat distal nephron: Effects of potassium adaptation and depletion. *Kidney Int* 19:36, 1981.
67. Stetson DL, Wade JB, Giebisch G. Morphologic alterations in the rat medullary collecting duct following potassium depletion. *Kidney Int* 17:45, 1980.
68. Garg LC, Narang N. Ouabain-sensitive K-adenosine triphosphatase in distal nephron segments of the rabbit. *J Clin Invest* 81:1204, 1988.
69. Wingo CS, Madsen KM, Smolka A, Tisher CC. H-K-ATPase immunoreactivity in cortical and outer medullary collecting duct. *Kidney Int* 38:985, 1990.
70. Kraut JA, Hiura J, Besancon M, et al. Effect of hypokalemia on the abundance of HK alpha 1 and HK alpha 2 protein in the rat kidney. *Am J Physiol* 272:F744, 1997.

71. Okusa MD, Unwin RJ, Velazquez H, et al. Active potassium absorption by the renal distal tubule. *Am J Physiol* 262:F488, 1992.
72. Garg LC, Narang N. Suppression of ouabain-insensitive K-ATPase activity in rabbit nephron segments during chronic hyperkalemia. *Renal Physiol Biochem* 12:295, 1989.
73. Jamison RL. Potassium recycling. *Kidney Int* 31:695, 1987.
74. Milanes CL, Jamison RL. Effect of acute potassium load on reabsorption in Henle's loop in chronic renal failure in the rat. *Kidney Int* 27:919, 1985.
75. Wong W, Schwab A, Giebisch G. Regulation of small-conductance K⁺ channel in apical membrane of rat cortical collecting tubule. *Am J Physiol* 259:F494, 1990.
76. Wang WH. View of K⁺ secretion through the apical K channel of cortical collecting duct. *Kidney Int* 48:1024, 1995.
77. Civan MM. Potassium activities in epithelia. *Fed Proc* 39:2865, 1980.
78. Adam WR, Koretsky AP, Weiner MW. Potassium adaptation: ³⁹K-NMR evidence for intracellular compartmentalization of K⁺. *Am J Physiol* 254:F401, 1988.
79. Garcia-Filho E, Malnic G, Giebisch G. Effects of changes in electrical potential difference on tubular potassium transport. *Am J Physiol* 238:F235, 1980.
80. Young DB. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. *Am J Physiol* 255:F811, 1988.
81. Stanton BA. Regulation of Na⁺ and K⁺ transport by mineralocorticoids. *Semin Nephrol* 7:82, 1987.
82. Stokes JB, Ingram MJ, Williams AD, Ingram D. Heterogeneity of the rabbit collecting tubule: Localization of mineralocorticoid hormone action to the cortical portion. *Kidney Int* 20:340, 1981.
83. Muto S, Giebisch G, Sansom S. Effect of adrenalectomy on CCD: Evidence for differential response of 2 cell types. *Am J Physiol* 253:F742, 1987.
84. Kashgarian M, Ardito T, Hirsch DJ, Hayslett JP. Response of collecting tubule cells to aldosterone and potassium loading. *Am J Physiol* 253:F8, 1987.
85. Rabinowitz L. Aldosterone and potassium homeostasis. *Kidney Int* 49:1738, 1996.
86. Himathongam T, Dluhy R, Williams GH. Potassium-aldosterone-renin interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* 41:153, 1975.
87. Sansom SC, O'Neil RG. Mineralocorticoid requirement of apical cell membrane Na⁺ and K⁺ transport of the cortical collecting duct. *Am J Physiol* 248:F858, 1985.
88. Sansom S, Muto S, Giebisch G. Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. *Am J Physiol* 253:F753, 1987.
89. Stokes JB. Sodium and potassium transport by the collecting duct. *Kidney Int* 38:679, 1990.
90. Petty KJ, Kokko JP, Marver D. Secondary effect of aldosterone on Na-K-ATPase activity in the rabbit cortical collecting tubule. *J Clin Invest* 68:1514, 1981.
91. Field MJ, Stanton BA, Giebisch G. Influence of ADH on renal potassium handling: A micro-puncture and microperfusion study. *Kidney Int* 25:502, 1984.
92. Cassola AC, Giebisch G, Wong W. Vasopressin increases density of apical low-conductance K⁺ channels in rat CCD. *Am J Physiol* 264:F502, 1993.
93. Young DB, Paulsen AW. Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. *Am J Physiol* 244:F28, 1983.
94. Muto S, Sansom S, Giebisch G. Effects of a high potassium diet on electrical properties of cortical collecting ducts from adrenalectomized rabbits. *J Clin Invest* 81:376, 1988.
95. Garg LC, Narang N. Renal adaptation to potassium in the adrenalectomized rabbit. Role of distal tubular sodium-potassium adenosine triphosphatase. *J Clin Invest* 76:1065, 1985.
96. Stanton B, Pan L, Deetjen H, et al. Independent effects of aldosterone and potassium on induction of potassium adaptation in rat kidney. *J Clin Invest* 79:198, 1987.
97. Khuri RM, Wiederholt M, Strieder N, Giebisch G. Effects of flow rate and potassium intake on distal tubular potassium transfer. *Am J Physiol* 228:1249, 1975.
98. Good DW, Wright FS. Luminal influences on potassium secretion: Sodium concentration and fluid flow rate. *Am J Physiol* 236:F192, 1979.

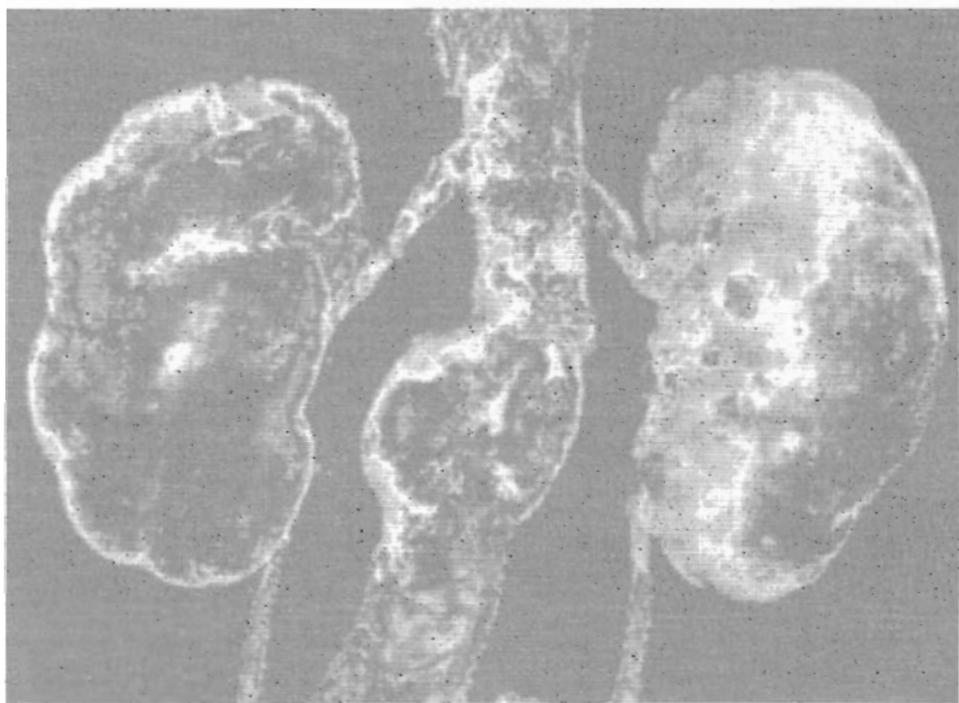
99. Malnic G, Berlioner RW, Giebisch G. Flow dependence of potassium secretion in cortical distal tubules of the rat. *Am J Physiol* 256:F932, 1989.
100. Good DW, Velazquez H, Wright FS. Luminal influences on potassium secretion: Low sodium concentration. *Am J Physiol* 246:F609, 1984.
101. Young DB, McCaa RE. Role of the renin-angiotensin system in potassium control. *Am J Physiol* 238:R359, 1980.
102. George JM, Wright L, Bell NH, Bartter FC. The syndrome of primary aldosteronism. *Am J Med* 48:343, 1970.
103. Young DB, Jackson TE, Tipayamontri U, Scott RC. Effects of sodium intake on steady-state potassium excretion. *Am J Physiol* 246:F772, 1984.
104. Seldin D, Welt L, Cort J. The role of sodium salts and adrenal steroids in the production of hypokalemia alkalosis. *Yale J Biol Med* 29:229, 1956.
105. Duarte CG, Chomety F, Giebisch G. Effect of amiloride, ouabain, and furosemide on distal tubular function in the rat. *Am J Physiol* 221:632, 1971.
106. Giebisch G, Malnic G, Klose RM, Windhager EE. Effect of ionic substitutions on distal potential differences in rat kidney. *Am J Physiol* 211:560, 1966.
107. Velazquez H, Wright FS, Good DW. Luminal influences on potassium secretion: Chloride replacement with sulfate. *Am J Physiol* 242:F46, 1982.
108. Benos DJ. Amiloride: A molecular probe of sodium transport in tissues and cells. *Am J Physiol* 242:C131, 1982.
109. Schwartz WB, Jenson RL, Relman AS. Acidification of the urine and increased ammonium excretion without change in acid-base equilibrium: Sodium reabsorption as a stimulus to the acidifying process. *J Clin Invest* 34:673, 1955.
110. Carlisle E, Donnelly SM, Ethier JH, et al. Modulation of the secretion of potassium by accompanying anions in humans. *Kidney Int* 39:1206, 1991.
111. Lipner HT, Ruzany F, Dasgupta M, et al. The behavior of carbenicillin as a nonreabsorbable anion. *J Lab Clin Med* 86:183, 1975.
112. Klastersky J, Vanderkelen B, Daneua D, Mathieu M. Carbenicillin and hypokalemia (letter). *Ann Intern Med* 78:774, 1973.
113. Malnic G, de Mello Aires M, Giebisch G. Potassium transport across renal distal tubules during acid-base disturbances. *Am J Physiol* 221:1192, 1971.
114. Barker ES, Singer RB, Elkinton JR, Clark JK. The renal response in man to acute experimental respiratory alkalosis and acidosis. *J Clin Invest* 36:515, 1957.
115. Stanton BA, Giebisch G. Effects of pH on potassium transport by renal distal tubule. *Am J Physiol* 242:F544, 1982.
116. Gennari FJ, Cohen JJ. Role of the kidney in potassium homeostasis: Lessons from acid-base disturbances. *Kidney Int* 8:1, 1975.
117. Scandling JD, Ornt DB. Mechanism of potassium depletion during chronic metabolic acidosis in the rat. *Am J Physiol* 252:F122, 1987.
118. Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr. Renal potassium wasting in renal tubular acidosis (RTA): It occurrence in types 1 and 2 RTA despite sustained correction of systemic acidosis. *J Clin Invest* 50:667, 1971.
119. Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr. On the mechanism of renal potassium wasting in renal tubular acidosis with the Fanconi syndrome (type 2 RTA). *J Clin Invest* 50:231, 1971.
120. Linas SL, Peterson LN, Anderson RJ, et al. Mechanism of renal potassium conservation in the rat. *Kidney Int* 15:601, 1979.
121. Aguilera G, Catt KJ. Loci of action of regulators of aldosterone biosynthesis in isolated glomerulosa cells. *Endocrinology* 104:1046, 1978.
122. Mujais SK, Chen Y, Nora NA. Discordant aspects of aldosterone resistance in potassium depletion. *Am J Physiol* 262:F972, 1992.
123. Squires RD, Huth EJ. Experimental potassium depletion in normal human subjects. I. Relation of ionic intakes to the renal conservation of potassium. *J Clin Invest* 38:1134, 1959.
124. Light DB, McCann FV, Keller TM, Stanton BA. Amiloride-sensitive cation channel in apical membrane of inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 255:F278, 1988.

125. Talbott JH, Schwab RS. Recent advances in the biochemistry and therapeutics of potassium salts. *N Engl J Med* 222:585, 1940.
126. Rabelink TJ, Koomans HA, Hené RJ, Dorhout Mees EJ. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int* 38:942, 1990.
127. Hayslett JP, Binder HJ. Mechanism of potassium adaptation. *Am J Physiol* 243:F103, 1982.
128. Jackson CA. Rapid renal potassium adaptation in rats. *Am J Physiol* 263:F1098, 1992.
129. Alexander EA, Levinsky NG. An extrarenal mechanism of potassium adaptation. *J Clin Invest* 47:740, 1968.
130. Blachley JD, Crider BP, Johnson JH. Extrarenal potassium adaptation: Role of skeletal muscle. *Am J Physiol* 251:F313, 1986.
131. Spital A, Sterns RH. Paradoxical potassium depletion: A renal mechanism for extrarenal potassium adaptation. *Kidney Int* 30:532, 1986.
132. Foster ES, Jones WH, Hayslett JP, Binder HJ. Role of aldosterone and dietary potassium in potassium adaptation in the distal colon of the rat. *Gastroenterology* 88:1985, 1985.
133. Sweiry JH, Binder HJ. Characterization of aldosterone-induced potassium secretion in rat distal colon. *J Clin Invest* 83:844, 1989.
134. Schon DA, Backman KA, Hayslett J. Role of the medullary collecting duct in potassium excretion in potassium-adapted animals. *Kidney Int* 20:655, 1981.
135. Silva P, Hayslett JP, Epstein FH. The role of Na-K-activated adenosine triphosphatase in potassium adaptation. Stimulation of enzymatic activity by potassium loading. *J Clin Invest* 52:2665, 1973.
136. Schultze RG, Taggart DD, Shapiro H, et al. On the adaptation in potassium excretion associated with nephron reduction in the dog. *J Clin Invest* 50:1061, 1971.
137. Bourgoignie JJ, Kaplan M, Pincus J, et al. Renal handling of potassium in dogs with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 20:482, 1981.
138. Gonick HC, Kleeman CR, Rubini ME, Maxwell MH. Functional impairment in chronic renal disease. III. Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci* 261:281, 1971.
139. Schambelan M, Sebastian A, Biglieri E. Prevalence, pathogenesis, and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemic patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 17:89, 1980.
140. Schon DA, Silva P, Hayslett JP. Mechanism of potassium excretion in renal insufficiency. *Am J Physiol* 227:1323, 1974.
141. Bastl C, Hayslett JP, Binder HJ. Increased large intestinal secretion of potassium in renal insufficiency. *Kidney Int* 12:9, 1977.
142. Hayes CP Jr, Robinson RR. Fecal potassium excretion in patients on chronic intermittent hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Inter Organs* 11:242, 1965.

Sección

III

**Abordaje fisiológico
de los trastornos electrolíticos
y de ácido-base**



Significado y aplicación de la bioquímica urinaria

Como hemos discutido en los capítulos anteriores, la determinación del pH, la osmolalidad y las concentraciones de electrólitos urinarios desempeñan un papel importante en el diagnóstico y tratamiento de diferentes trastornos. Este capítulo revisa brevemente el significado de estos parámetros y las situaciones en las que pueden tener utilidad (Tabla 13-1). Es importante resaltar que *no hay valores normales fijos*, dado que el riñón varía la tasa de excreción para ajustarse al aporte neto de la dieta y a la producción endógena. Así, la interpretación de una prueba dada necesita que conozcamos el estado clínico del paciente. Como ejemplo, la excreción urinaria de 125 meq de Na^+ por día puede ser apropiado para un individuo que hace una dieta regular, pero representa una pérdida renal inapropiada de Na^+ en un paciente que presenta una depleción de volumen.

Además de tener utilidad clínica, estas pruebas son sencillas de llevar a cabo y se encuentran fácilmente disponibles. En la mayoría de los casos, es suficiente una muestra de orina aleatoria, aunque a veces está indicado realizar una recogida de orina de 24 horas para determinar la tasa diaria de excreción de solutos. Por ejemplo, cuando la depleción de K^+ se debe a pérdidas extrarrenales, la excreción urinaria de K^+ debería descender por debajo de 25 meq/día. Sin embargo, en algunos pacientes, las determinaciones aleatorias pueden dar lugar a confusión. Si la diuresis es de sólo 500 ml/día debido a una depleción asociada de volumen, entonces la excreción apropiada de sólo 20 meq/día de K^+ se asociará con unas concentraciones urinarias de K^+ aparentemente elevadas de 40 meq/L (20 meq/día: 0,5 M/día = 40 meq/l).

EXCRECIÓN DE SODIO

El riñón varía la tasa de excreción de Na^+ para mantener el volumen circulante efectivo, una respuesta que se ve mediada por diversos factores, que incluyen el sistema renina-angiotensina-aldosterona y quizá el péptido natriurético atrial y otros péptidos parecidos (véase Cap. 8). Como resultado, la concentración urinaria de sodio se puede uti-

Tabla 13-1. Aplicación clínica de la bioquímica urinaria

| Parámetro | Usos |
|-----------------------------------|--|
| Excreción de Na ⁺ | <p>Valoración del estado del volumen</p> <p>Diagnóstico de hiponatremia y del fracaso renal agudo</p> <p>Cumplimiento de la dieta en pacientes hipertensos</p> <p>Valoración de la excreción de calcio y ácido úrico en pacientes formadores de cálculos</p> |
| Excreción de Cl ⁻ | <p>Parecida a la excreción de Na⁺</p> <p>Diagnóstico de la alcalosis metabólica</p> <p>Anión <i>gap</i> urinario</p> |
| Excreción de K ⁺ | Diagnóstico de hipopotasemia |
| Osmolalidad o densidad específica | Diagnóstico de hiponatremia, hipernatremia y gravedad del fracaso renal agudo |
| pH | <p>Diagnóstico de la acidosis tubular renal</p> <p>Eficacia del tratamiento en la alcalosis metabólica y en la formación de cálculos de ácido úrico</p> |

lizar como estimación del estado del volumen del paciente. En particular, una concentración urinaria de Na⁺ por debajo de 20 meq/L es por lo general indicativa de hipovolemia. Este hallazgo es particularmente útil en el diagnóstico diferencial tanto de la hiponatremia como del fracaso renal agudo. Las dos principales causas de hiponatremia son la depleción de volumen efectivo y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). La concentración urinaria de Na⁺ debe ser más baja en el último, pero superior a 40 meq/l en el SIADH, que se caracteriza por retención de agua pero con un manejo normal de Na⁺ (esto es, el aporte es equivalente a las pérdidas; véase Cap. 23).

Se aplican unas consideraciones parecidas a la insuficiencia renal aguda, que con la mayor frecuencia se debe a una depleción de volumen o a una necrosis tubular aguda¹. La concentración urinaria de Na⁺ por lo general supera en el último caso los 40 meq/L, en parte debido al daño tubular asociado y a la consecuente incapacidad de reabsorber sodio de forma máxima¹⁻³. La determinación de la excreción fraccional de Na⁺ y de la osmolalidad urinaria pueden también ayudar a diferenciar entre estos dos procesos (véase más abajo).

En los individuos normales, la excreción urinaria de Na⁺ equilibra de forma aproximada la ingesta dietética media. Así, la medición de la excreción urinaria de Na⁺ (por medio de una recogida de orina de 24 horas) se puede utilizar para analizar el cumplimiento de la dieta en los pacientes con hipertensión esencial. La restricción de la ingesta de Na⁺ es a menudo un componente importante del régimen terapéutico^{4,5}, y una adherencia apropiada debería dar lugar a la excreción de menos de 100 meq/día.

El uso concurrente de diuréticos no interfiere con la utilidad de esta prueba en tanto que la dosis del fármaco y el aporte dietético de sodio sean relativamente constantes.

Un diurético tiacídico, por ejemplo, aumenta inicialmente la excreción de Na^+ y de agua reduciendo el transporte de Na^+ en el túbulo distal. Sin embargo, la diuresis se atenúa a lo largo de unos días, dado que la consiguiente depleción de volumen favorece la reabsorción de Na^+ tanto en los túbulos colectores (a través de la aldosterona) como en el túbulo proximal (en parte a través de la angiotensina II)^{9,7}. El efecto neto es que en el plazo de una semana se establece un nuevo estado de equilibrio en el que el volumen plasmático está algo disminuido, pero la excreción de Na^+ es de nuevo igual a la ingesta (véase Fig. 15-2)⁸.

La medida de la excreción urinaria de Na^+ también es importante cuando se estudia a pacientes que tienen cálculos renales recurrentes. La recogida de orina de 24 horas se obtiene en este contexto normalmente para determinar si está aumentada la excreción de calcio o de ácido úrico, cualquiera de los cuales puede predisponer a la formación de cálculos^{9,10}. Sin embargo, las reabsorciones tubulares tanto del ácido úrico como del calcio están vinculadas de forma indirecta a la del Na^+ (véase Cap. 3). Así, la mayor reabsorción de Na^+ en la hipovolemia puede enmascarar la presencia de una hiperuricosuria o hipercalciuria subyacentes¹¹. En general, una excreción de Na^+ por encima de 75 a 100 meq/día indica que la depleción de volumen no es un factor limitante para la excreción de calcio o ácido úrico.

Limitaciones

A pesar de su utilidad, existen algunos límites para basarse en la determinación de la excreción de Na^+ como un índice del estado de la volemia. Por ejemplo, una baja concentración urinaria de Na^+ se puede ver en pacientes normovolémicos que tienen una *isquemia renal o glomerular selectiva* debido a una estenosis bilateral de la arteria renal o una glomerulonefritis aguda^{2,12}. Por otro lado, un defecto en la reabsorción tubular de Na^+ puede dar lugar a una elevada tasa de excreción de Na^+ , a pesar de que exista una depleción de volumen. Esto se puede producir cuando se utilizan diuréticos*, en el déficit de aldosterona o en la insuficiencia renal avanzada¹³.

La concentración urinaria de Na^+ puede también verse influida por la tasa de reabsorción de agua. El paradigma de ello es la diabetes insípida central, un trastorno en el que un déficit de hormona antidiurética (ADH) puede dar lugar a una diuresis que supera los 10 L/día. En este contexto, una excreción diaria de 100 meq de Na^+ se asociará con una concentración urinaria de Na^+ de 10 meq/L o menos, lo cual sugiere de forma incorrecta la presencia de depleción de volumen. Por el contrario, una tasa elevada de reabsorción de agua puede aumentar la concentración urinaria de Na^+ y enmascarar la presencia de hipovolemia. Para *eliminar el efecto de la reabsorción de agua*, se puede evaluar directamente el manejo renal del Na^+ calculando la excreción fraccional de Na^+ (FE_{Na}).

* Aunque el uso crónico de diuréticos no impide que se alcance un nuevo estado de equilibrio, la excreción urinaria de Na^+ que es igual a la ingesta está todavía elevada de forma inapropiada en un paciente hipovolémico.

Excreción fraccional de sodio

Se puede calcular la FE_{Na} a partir de un espécimen aleatorio de orina^{2,3,14}:

$$FE_{Na} (\%) = \frac{\text{(cantidad de Na}^+ \text{ excretado)}}{\text{(cantidad de Na}^+ \text{ filtrado)}} \times 100$$

La cantidad de Na^+ excretada es igual al producto de la concentración de Na^+ urinario (U_{Na}) y la tasa de flujo urinario (V); la cantidad de Na^+ filtrado es igual al producto de la concentración plasmática de Na^+ (P_{Na}) y la tasa de filtrado glomerular (o de aclaramiento de creatinina, que es igual a $U_{cr} \times V/P_{cr}$). Así,

$$\begin{aligned} FE_{Na} &= \frac{U_{Na} \times V}{P_{Na} \times (U_{cr} \times V/P_{cr})} \times 100 \\ &= \frac{U_{Na} \times P_{cr}}{P_{Na} \times U_{cr}} \times 100 \end{aligned}$$

El uso primario de FE_{Na} está en los pacientes con una insuficiencia renal aguda. Tal y como se ha descrito antes, una baja concentración urinaria de Na^+ favorece el diagnóstico de depleción de volumen, mientras que un valor elevado apunta hacia una necrosis tubular aguda. Sin embargo, se puede encontrar una cifra intermedia entre 20 y 40 meq/L en cualquiera de estos procesos^{2,3}. Esta superposición, que en parte se debe a variaciones en la tasa de reabsorción de agua, se puede reducir al mínimo calculando la FE_{Na} ^{2,3,14}. La reabsorción de Na^+ está aumentada de manera adecuada en los estados hipovolémicos, y la FE_{Na} es por lo general inferior al 1%; ésto es, se habrá reabsorbido más de un 99% del Na^+ que se filtra. En contraste con esto, el daño tubular conduce a un FE_{Na} en exceso de un 2%-3% en la mayoría de los pacientes que tienen una necrosis tubular aguda.

Hay sin embargo excepciones a esta norma general, dado que la FE_{Na} puede ser inferior a un 1% cuando se superpone una necrosis tubular aguda a una depleción de volumen eficaz crónico (tal y como se produce en la cirrosis, la insuficiencia cardíaca y las quemaduras), o cuando la necrosis tubular está inducida por el depósito de pigmentos hemáticos o por medios de contraste radiológico^{1,15-17}. El mecanismo por el que se produce este fenómeno es incierto, aunque parece que la función tubular puede conservarse mejor en estos procesos¹⁴.

Limitaciones. La principal limitación en el uso de la FE_{Na} es que es dependiente de la cantidad de Na^+ que se filtra, y por tanto *la línea de división entre la depleción de volumen y la normovolemia no es siempre de un 1%*. Esto se aprecia mejor en pacientes con una función renal normal. Si la tasa de filtrado glomerular (GFR) es de 180 L/día (125 ml/min) y la concentración plasmática de Na^+ es de 150 meq/L, entonces se filtrarán cada día 27.000 meq de Na^+ . Como resultado, la FE_{Na} estará siempre por debajo del 1% en tanto que la ingesta diaria de Na^+ se encuentre en los límites habituales de 125-250 meq. Dado que los pacientes con una función renal relativamente normal deberían ser capaces de disminuir la excreción diaria de Na^+ a menos de 20 meq/día cuando existe una depleción de volumen, en este contexto la FE_{Na} debería de ser inferior a un 0,2%.

Una FE_{Na} de un 0,5% es indicativa de normovolemia, y no de depleción de volumen, en un paciente de esta clase, a menos que exista una pérdida incontrolada de sal por el riñón. En comparación, una FE_{Na} de un 0,5% refleja en efecto una depleción de volumen en una insuficiencia renal avanzada, un proceso en el que el GFR y por tanto la carga filtrada de Na^+ están muy reducidas. Por ejemplo, si el GFR es solamente un 10% de lo normal, entonces la carga filtrada de Na^+ es de 2.700 meq/día; el 0,5% de esta cantidad es equivalente a una excreción diaria de 14 meq de Na^+ .

La FE_{Na} y la U_{Na} son difíciles de interpretar cuando se administra a la vez un diurético, dado que la consiguiente natriuresis elevará estos valores incluso en pacientes que están hipovolémicos. Aunque no está fácilmente disponible, la medida del aclaramiento fraccional de litio endógeno (que se encuentra presente en cantidades pequeños) puede eliminar este problema. El litio se reabsorbe sobre todo en el túbulo proximal, lo cual tiene dos consecuencias importantes: (1) en los estados hipovolémicos la reabsorción proximal está aumentada y por tanto reducida la excreción de litio, y (2) la excreción fraccional de litio (FE_{Li}) es aproximadamente de un 20% en los controles sanos. En una publicación de un estudio de pacientes con una insuficiencia renal aguda, un valor por debajo de un 15% (y por lo general inferior a un 10%) fue altamente sugestivo de una enfermedad prerrenal, de forma independiente de la terapia diurética¹⁸. En comparación con ello, la FE_{Li} media fue de un 26% en la necrosis tubular aguda (ATN).

Dado que por lo general no es posible medir las pequeñas cantidades de litio, se han estudiado otros marcadores de la función proximal renal. El manejo del este ácido se produce casi completamente en el túbulo proximal, y la excreción fraccional de ácido úrico no se ve afectada por el tratamiento con diuréticos de asa. En el estudio mencionado antes, los valores por debajo de un 12% fueron sugerentes de una enfermedad prerrenal (sensibilidad de un 68%, especificidad de un 78%), mientras que los valores por encima de un 20% fueron sugerentes de ATN (sensibilidad de un 96%, especificidad solamente de un 33%)¹⁸.

EXCRECIÓN DE CLORUROS

El cloro se reabsorbe con el sodio a lo largo de la nefrona (véanse Caps. 3 a 5). Como resultado, la tasa de excreción de estos iones es por lo general parecida, y la medida de la concentración urinaria de Cl^- añade por lo general poco a la información que se obtiene a partir de la concentración urinaria de Na^+ , que se mide de forma más rutinaria.

Sin embargo, hasta un 30% de pacientes hipovolémicos tienen una diferencia de más de 15 meq/L entre las concentraciones urinarias de Na^+ y de Cl^- ¹⁹. Esto es debido a la excreción de Na^+ con otro anión (tales como HCO_3^- o carbenicilina) o la excreción de Cl^- con otro catión (tal como el NH_4^+ en la acidosis metabólica^{19,20}). Así, puede ser útil medir la concentración urinaria de Cl^- en un paciente que parece tener depleción de volumen pero que tiene una concentración urinaria de Na^+ elevada de alguna manera.

Esto se produce con la mayor frecuencia en la *alcalosis metabólica*, en la que el equilibrio ácido-base puede restaurarse mediante la excreción urinaria del exceso de HCO_3^- en forma de $NaHCO_3$ (véase Cap. 18). Algunos de estos pacientes, sin embargo, están deplecionados de volumen debido a los vómitos o al uso de diuréticos. En el grado en el que predomina el estímulo hipovolémico para la retención de Na^+ , existirán niveles uri-

narios bajos de Na^+ y de HCO_3^- , así como persistencia de la alcalosis. Por otro lado, si existe un déficit de volumen relativamente ligero en comparación con la gravedad de la alcalosis, se excretará algún NaHCO_3 , y se elevará así la concentración urinaria de Na^+ (en algunos casos por encima de 100 meq/L). En comparación con esto, la concentración urinaria de Cl^- permanecerá baja de forma adecuada (a menos que persista algún efecto diurético), dado que no existen defectos en la reabsorción de NaCl .

Otro contexto en el que puede ser útil la determinación de la concentración urinaria de Cl^- es en pacientes con una acidosis metabólica con un anión *gap* normal (véase Cap. 19)^{21,22}. Si no existe una insuficiencia renal, este problema se debe con la mayor frecuencia a una diarrea o a una de las formas de acidosis tubular renal (RTA). La respuesta normal a la acidemia es aumentar la excreción urinaria de ácidos, sobre todo en forma de NH_4^+ . Cuando los niveles urinarios de NH_4^+ están elevados, el *anión gap* *urinario*,

$$\text{Anión } gap \text{ urinario} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - [\text{Cl}^-]$$

tendrá un valor negativo, dado que la concentración de Cl^- superará la concentración de Na^+ y de K^+ en la cantidad adecuada de NH_4^+ en la orina. Así, la concentración urinaria de Cl^- puede estar inadecuadamente elevada en la hipovolemia inducida por diarrea a causa de la necesidad de mantener la neutralidad eléctrica según se favorece la excreción de NH_4^+ ²⁰. En comparación con esto, la acidificación urinaria está dificultada en la RTA, lo que da lugar a un nivel bajo de excreción de NH_4^+ y a un valor positivo para el *anión gap* *urinario*²¹. El pH urinario también estará inadecuadamente elevado ($> 5,3$) en este contexto.

EXCRECIÓN DE POTASIO

La excreción de potasio varía de forma apropiada con la ingesta, una respuesta que está mediada de forma primaria por la aldosterona y por un efecto directo de la concentración plasmática de K^+ (véase Cap. 12). Si se produce una depleción de K^+ , la excreción urinaria de K^+ puede caer hasta un mínimo de hasta 5 y 25 meq/día²³. Como resultado de ello, la medida de la excreción de K^+ puede ayudar en el diagnóstico de una hipopotasemia no explicada. Un valor adecuadamente bajo sugiere bien la presencia de pérdidas extrarrenales (por lo general a partir del tracto gastrointestinal) o el uso de diuréticos (si la recogida de orina se ha llevado a cabo después de que haya desaparecido el efecto del diurético). En comparación, la excreción de más de 25 meq/día de K^+ indica por lo menos un componente renal en la pérdida de K^+ .

La determinación de la excreción de K^+ es menos útil en los pacientes con hiperpotasemia. Si la ingesta de K^+ aumenta de forma lenta, los sujetos normales pueden tomarlo y excretar más de 40 meq/día de K^+ sin una elevación sustancial de la concentración plasmática de K^+ (el aporte diario normal es de 40 a 120 meq)^{24,25}. Así, *la hiperpotasemia crónica debe asociarse con un defecto de la excreción urinaria de K^+* , dado que la función renal normal debería dar lugar a la rápida excreción del K^+ sobrante. Como resultado, la concentración urinaria de K^+ permanecerá en este contexto inadecuadamente

baja, con mayor frecuencia como resultado de una insuficiencia renal o de hipoaldosteronismo (véase Cap. 28).

OSMOLALIDAD DE LA ORINA

Las variaciones en la osmolalidad de la orina (U_{osm}) desempeñan un papel central en la regulación de la osmolalidad plasmática (P_{osm}) y en la concentración de Na^+ . Esta respuesta está mediada por osmorreceptores en el hipotálamo que influyen tanto sobre la sed como sobre la secreción de ADH (véase Cap. 9). Después de una carga acuosa, por ejemplo, existe una reducción transitoria de la P_{osm} , dando lugar a la supresión de la liberación de ADH. Esto disminuye la reabsorción de agua en los túbulos colectores, lo que da lugar a la excreción del exceso de agua en una orina diluida. Por otro lado, la restricción de agua aumenta de forma secuencial la P_{osm} , la secreción de ADH y la reabsorción renal de agua, lo que produce una retención de agua y a la excreción de una orina concentrada.

Estas relaciones permiten que la U_{osm} sea útil en el diagnóstico diferencial tanto de la *hiponatremia* como de la *hipernatremia* (véanse Caps. 23 y 24). La hiponatremia con hipoosmolalidad debería abolir virtualmente la liberación de ADH. Como resultado, se debería excretar una orina con una dilución máxima, con una U_{osm} por debajo de 100 mosmol/kg. Si se encuentra esto, la hiponatremia probablemente sea debida a un exceso de aporte de agua a un ritmo tal que sobrepase la capacidad excretora normal (un trastorno raro llamado polidipsia primaria). Con mucha mayor frecuencia, la U_{osm} está elevada de forma inapropiada y *la hiponatremia es el resultado de una incapacidad de los riñones de excretar normalmente agua*. La falta de supresión de liberación de ADH, debida a depleción de volumen o al síndrome de secreción inadecuada de ADH, es la causa más frecuente de este problema.

En contraste, la hipernatremia debería estimular la secreción de ADH, y la U_{osm} debería superar los 600 a 800 mosmol/kg. Si se encuentra una orina concentrada, deberían ser las pérdidas extrarrenales de agua (a través de la piel o del tracto respiratorio) o la administración de un exceso de Na^+ con respecto al agua las responsables de la elevación de la concentración plasmática de Na^+ . Por otro lado, una U_{osm} por debajo de la del plasma indica una pérdida renal primaria de agua debido a ausencia o resistencia a la ADH. La U_{osm} (además de la FE_{Na}) puede también ser útil para distinguir una depleción de volumen de una NTA postisquémica como causa de una insuficiencia renal aguda. Los niveles de ADH tienden a estar elevados en ambos procesos, dado que la hipovolemia es un potente estímulo para la liberación de ADH (véase pág. 176). Sin embargo, la disfunción tubular que se produce en la necrosis tubular aguda reduce la respuesta a la ADH, lo que da lugar a la excreción de una orina con una osmolalidad que por lo general es inferior a 400 mosmol/kg^{1,3}. En comparación con esto, la U_{osm} puede exceder los 500 mosmol/kg solamente con la hipovolemia si no existe una enfermedad renal subyacente. Así, una U_{osm} elevada excluye de forma esencial el diagnóstico de NTA. El hallazgo de una orina isoosmótica, sin embargo, es menos útil desde el punto de vista diagnóstico. Es coherente con una NTA, pero no permite excluir una depleción de volumen, dado que puede existir un deterioro concomitante de la capacidad de concentración, un hallazgo habitual en el anciano o en pacientes con reducciones intensas en el filtrado glomerular^{26,27}.

Densidad específica urinaria

También se puede estimar la concentración de solutos de la orina (o de otra solución) midiendo la densidad específica de la orina, que se define como el peso de la solución en comparación con el de un volumen similar de agua destilada. El plasma es aproximadamente entre un 0,8-1,0% más pesado que el agua, y tiene por tanto una densidad específica de entre 1.008 y 1.010. Dado que la densidad específica es proporcional al peso, así como al número de las partículas en la solución, su relación con la osmolalidad es dependiente de los pesos moleculares de los solutos.

Tal y como se ilustra en la Figura 13-1, la densidad específica de la orina normal varía de una forma relativamente predecible con la osmolalidad, dado que la orina normal contiene sobre todo solutos de pequeño tamaño tales como urea, Na^+ , Cl^- , K^+ , NH_4^+ , y H_2PO_4^- . En esta situación, cada 30-35 mosmol/kg aumentan la densidad específica en aproximadamente 0,001. Así, una densidad específica de 1.010 representa por lo general una osmolalidad urinaria de entre 300 y 350 mosmol/kg.

Sin embargo, existirá un aumento desproporcionado en la densidad específica en comparación con la osmolalidad si están presentes moléculas de mayor tamaño, tales como la glucosa, en elevadas concentraciones. Los ejemplos clínicos de este fenómeno comprenden la glucosuria en la diabetes mellitus no controlada, y la administración de medios de contraste radiológico (peso molecular de aproximadamente 550), o altas dosis del antibiótico carbenicilina. En estas situaciones, la densidad específica puede superar los 1.040-1.050, aunque la osmolalidad urinaria puede ser de unos 300 mosmol/kg, similar a la del plasma²⁸.

pH DE LA ORINA

El pH de la orina refleja por lo general el grado de acidificación de la orina y varía normalmente con el equilibrio sistémico ácido-base. El principal uso clínico del pH urinario se produce en los pacientes con acidosis metabólica. La respuesta apropiada a este trastorno es aumentar la excreción urinaria de ácidos, de manera que el pH de la orina cae por debajo de 5,3 y habitualmente por debajo de 5,0²¹. Los valores por enci-

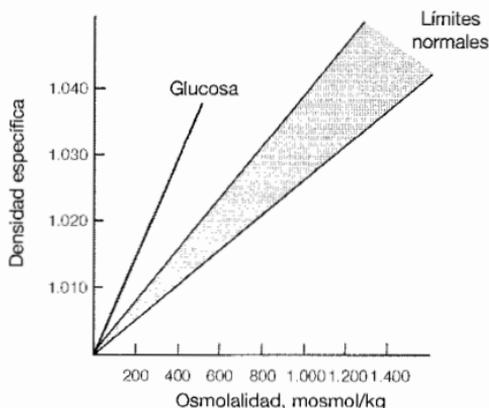


Figura 13-1. Relación entre la densidad específica y la osmolalidad de la orina en sujetos normales que no tienen glucosa ni proteínas en la orina. Como comparación, se incluye la relación entre la densidad específica y la osmolalidad para soluciones de glucosa. (Adaptado de Milles B, 1954. Con permiso de la British Medical Journal.)

ma de 5,3* en los adultos y de 5,6 en los niños indican por lo general una anomalía en la acidificación de la orina y la presencia de una acidosis tubular renal; en esta situación, el anión *gap* de la orina tiende también a tener un valor positivo, dado que está dificultada la excreción de NH_4^+ ²¹. La distinción entre los distintos tipos de acidosis tubular renal se puede hacer midiendo el pH de la orina y la excreción fraccional de HCO_3^- a diferentes concentraciones plasmáticas de HCO_3^- (véase Cap. 19).

La monitorización del pH de la orina es también útil para valorar la eficacia del tratamiento en la alcalosis metabólica y en la enfermedad calculosa por ácido úrico. Como se describió antes, la reabsorción de HCO_3^- está a menudo aumentada en la alcalosis metabólica debida a una depleción concomitante de volumen. El efecto neto es que el pH urinario es inadecuadamente ácido (< 6,0), dado que la práctica totalidad del HCO_3^- que se filtra se reabsorbe. Este defecto puede revertirse típicamente administrando NaCl; cuando se restaura la normovolemia, se puede excretar el exceso de HCO_3^- , lo cual da lugar a una elevación en el pH de la orina por encima de 7,0. Un pH urinario persistentemente bajo indica una repleción de volumen inadecuada.

Una orina persistentemente ácida es también un importante factor que favorece la enfermedad en muchos pacientes con litiasis renal por ácido úrico. Una elevada concentración de H^+ desviará la reacción



hacia la derecha. La consiguiente elevación en la concentración de ácido úrico tiene importancia fisiológica, dado que el ácido úrico es mucho menos soluble que los uratos²⁹. Por otro lado, la administración de alcalis, puede revertir este problema. La eficacia del tratamiento puede valorarse controlando el pH de la orina, que debería situarse por encima de 6,0-6,5.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rose BD. *Pathophysiology of Renal Disease*, 2d ed. New York, McGraw-Hill, 1987, p. 82.
2. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: A prospective study. *Ann Intern Med* 89:47, 1978.
3. Espinel CH, Gregory AW. Differential diagnosis of acute renal failure. *Clin Nephrol* 13:73, 1980.
4. Cutler JA, Follmann D, Alexander PS. Randomized trials of sodium reduction: An overview. *Am J Clin Nut* 65(suppl): 643S, 1997.
5. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure. I. An analysis of observational data among populations; III. Analysis of data of salt reduction. *Br Med J* 302:811,819, 1991.

* El uso diagnóstico del pH de la orina precisa que ésta sea estéril. La infección con cualquiera de los patógenos urinarios que producen ureasa hacen que la urea urinaria se metabolice en amoníaco (NH_3). El exceso de NH_3 eleva directamente el pH de la orina de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch (véase capítulo 10):

$$\text{pH} = 9,3 + \log \frac{\text{NH}_3}{\text{NH}_4^+}$$

6. Wilcox CS, Guzman NJ, Mitch WE, et al. Na^+ , K^+ and BP homeostasis in man during furosemide: Effects of prazosin and captopril. *Kidney Int* 131:135, 1987.
7. Bock HA, Stein JH. Diuretics and the control of extracellular fluid volume: Role of counter-regulation. *Semin Nephrol* 8:264, 1988.
8. Maronde R, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L. Response of thiazide-induced hypokalemia to amiloride. *JAMA* 249:237, 1983.
9. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 327:1141, 1992.
10. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 30:85, 1986.
11. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuric syndrome. *Kidney Int* 22:292, 1982.
12. Besarab A, Brown RS, Rubin NT, et al. Reversible renal failure following bilateral renal artery occlusive disease: clinical features, pathology, and the role of surgical revascularization. *JAMA* 235:2838, 1976.
13. Danovitch GM, Bourgoignie JJ, Bricker NS. Reversibility of the "salt-losing" tendency of chronic renal failure. *N Engl J Med* 296:15, 1977.
14. Steiner RW. Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am J Med* 77:699, 1984.
15. Planas M, Wachtel T, Frank H, Henderson LW. Characterization of acute renal failure in the burned patient. *Arch Intern Med* 142:2087, 1982.
16. Diamond JR, Yoburn DC. Nonoliguric acute renal failure associated with a low fractional excretion of sodium. *Ann Intern Med* 96:597, 1982.
17. Fang LST, Sirota RA, Ebert TH, Lichtenstein NS. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 140:531, 1980.
18. Steinhilber F, Burnier M, Magnin JL, et al. Fractional excretion of trace lithium and uric acid in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 4:1429, 1994.
19. Sherman RA, Eisinger RP. The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. *JAMA* 247:3121, 1982.
20. Kamel KS, Ethier JH, Richardson RMA, et al. Urine electrolytes and osmolality: When and how to use them. *Am J Nephrol* 10:89, 1990.
21. Batlle DC, Hizon M, Cohen E, et al. The use of the urine anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 318:594, 1988.
22. Goldstein MB, Bear R, Richardson RMA, et al. The urine anion gap: A clinically useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci* 292:198, 1986.
23. Squires RD, Huth EJ. Experimental potassium depletion in normal human subjects. I. Relation on ionic intakes to the renal conservation of potassium. *J Clin Invest* 38:1134, 1959.
24. Talbott JH, Schwab RS. Recent advances in the biochemistry and therapeutics of potassium salts. *N Engl J Med* 222:585, 1940.
25. Rabelink TJ, Koomans HA, Hené RJ, Dorhout Mees EJ. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int* 38:942, 1990.
26. Sporn IN, Lancetremere RG, Papper S. Differential diagnosis of oliguria in aged patients. *N Engl J Med* 267:130, 1962.
27. Levinsky NG, Davidson DG, Berliner RW. Effects of reduced glomerular filtration and urine concentration in presence of antidiuretic hormone. *J Clin Invest* 38:730, 1959.
28. Zwelling LA, Balow JE. Hypersthenuria in high-dose carbenicillin therapy. *Ann Intern Med* 89:225, 1978.
29. Coe FL. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 24:392, 1983.

Estados hipovolémicos

En diferentes trastornos clínicos, las pérdidas de líquidos dan lugar a la depleción del líquido extracelular. Este problema, si es grave, puede llevar a un descenso potencialmente fatal en la perfusión tisular. Por fortuna, un diagnóstico y tratamiento precoces pueden restaurar la normovolemia en la mayoría de los casos.

ETIOLOGÍA

La verdadera depleción de volumen se produce cuando se pierden líquidos desde el líquido extracelular a un ritmo que exceda el aporte neto. Estas pérdidas pueden producirse a partir del tracto gastrointestinal, piel o pulmones, por la orina o por un secuestro agudo en el organismo en un «tercer espacio» que no está en equilibrio con el líquido extracelular (Tabla 14-1).

Cuando se producen estas pérdidas, hay dos factores que tienden a proteger contra el desarrollo de la hipovolemia. En primer lugar, la ingesta de agua y Na^+ de la dieta están por lo general bastante por encima de las necesidades basales. Así, deben producirse pérdidas relativamente grandes, a menos que la ingesta se reduzca de forma simultánea (como ocurre con la anorexia o los vómitos). En segundo lugar, el riñón normalmente reduce al mínimo las pérdidas urinarias, lo que potencia la reabsorción de Na^+ y de agua.

La respuesta adaptativa del riñón explica por qué los pacientes que reciben un diurético para el tratamiento de la hipertensión no desarrollan una progresiva depleción de volumen. Aunque un diurético tiacídico inhibe la reabsorción de NaCl en el túbulo distal, la pérdida inicial de volumen estimula al sistema renina-angiotensina-aldosterona (y posiblemente otros mecanismos compensatorios), lo que da lugar a una mayor reabsorción proximal y del túbulo colector de Na^+ ^{1,2}. Esto equilibra el efecto diurético, dando lugar a que *en el plazo de una a dos semanas se obtenga un nuevo estado de equilibrio en el que ha habido alguna pérdida de líquidos, pero en el que se han equilibrado de nuevo la ingesta y la excreción de Na^+* (véase Fig. 15-2)³.

Tabla 14-1. Etiología de la auténtica depleción de volumen

- A. Pérdidas gastrointestinales
 1. Gástricas: vómitos o aspiración nasogástrica.
 2. Intestinales, pancreáticas o biliares: diarreas, fistulas, ostomías o drenajes.
 3. Sangrado.
- B. Pérdidas renales
 1. Sal y agua: diuréticos, diuresis osmótica, insuficiencia suprarrenal o nefropatías pierde-sal.
 2. Agua: diabetes insípida central o nefrogénica.
- C. Pérdidas cutáneas y respiratorias
 1. Pérdidas insensibles por la piel y el tracto respiratorio.
 2. Sudor.
 3. Quemaduras.
 4. Otras: lesiones cutáneas, drenajes de grandes derrames pleurales o broncorrea.
- D. Secuestro en un tercer espacio
 1. Obstrucción intestinal o peritonitis.
 2. Lesiones por aplastamiento de fracturas esqueléticas.
 3. Pancreatitis aguda.
 4. Sangrado.
 5. Obstrucción de una vena importante.

Pérdidas gastrointestinales

Cada día se segregan aproximadamente entre tres y seis litros de líquidos en el estómago, páncreas, vesícula biliar e intestinos hacia la luz del tracto gastrointestinal. Casi todo este líquido se reabsorbe, solamente se pierden entre 100 y 200 ml en las deposiciones. Sin embargo, se puede producir una depleción de volumen si la reabsorción disminuye (como ocurre con un drenaje externo) o si aumenta la secreción (como con las diarreas).

Es frecuente que se produzcan trastornos ácido-base con las pérdidas gastrointestinales, dependiendo del punto a partir del cual se pierden líquidos. Las secreciones gástricas contienen altas concentraciones de H^+ y Cl^- . Como resultado, los vómitos y la aspiración nasogástrica se asocian por lo general con alcalosis metabólica. Por el contrario, las secreciones intestinales, pancreáticas y biliares son relativamente alcalinas, con unas altas concentraciones de HCO_3^- . Así, la pérdida de estos líquidos por diarrea, abuso de laxantes, fistulas, estomas o tubos de drenaje tiende a producir acidosis metabólica. Por lo general estos trastornos se asocian también con hipopotasemia, dado que todas las secreciones gastrointestinales contienen K^+ .

El sangrado activo a partir de cualquier punto del tracto gastrointestinal es otra causa frecuente de depleción de volumen. En este contexto no se suelen producir alteraciones electrolíticas (con la excepción de la acidosis láctica inducida por el *shock*), dado que lo que se pierde es plasma y no secreciones gastrointestinales.

Pérdidas renales

Bajo condiciones normales, la excreción renal de Na^+ y de agua se ajusta a la ingesta. En un adulto normal, se filtran aproximadamente entre 130 y 180 litros cada día a través

de los capilares glomerulares. Más de un 98%-99% del filtrado es entonces reabsorbido por los túbulos, lo que produce una diuresis de entre 1 y 2 L/día. Así, una pequeña reducción (1%-2%) en la reabsorción tubular puede dar lugar a un aumento de 2-4 litros en la excreción de agua y de Na^+ , que si no se sustituye puede producir una grave depleción de volumen.

Pérdidas de NaCl y de agua. Existen diferentes procesos que pueden dar lugar a una excesiva excreción urinaria de NaCl y de agua (Tabla 14-1). Los diuréticos, por ejemplo, inhiben el transporte activo de Na^+ en diferentes puntos de la nefrona, dando lugar a una mayor tasa de excreción (véase Cap. 15). Aunque se administran con frecuencia para eliminar líquidos en los pacientes edematosos, los diuréticos pueden dar lugar a una verdadera hipovolemia si se utilizan en exceso.

La presencia de grandes cantidades de solutos no reabsorbidos en el túbulo pueden también inhibir la reabsorción de Na^+ y de agua, dando lugar a una *diuresis osmótica*. El ejemplo clínico más habitual se produce en la diabetes mellitus no controlada, en la que es la glucosa la que actúa como agente osmótico. Con la hiperglucemia grave, las pérdidas urinarias pueden contribuir a un déficit neto de líquidos de hasta ocho a diez litros (véase Cap. 25).

En muchas enfermedades renales encontramos también grados variables de pérdida de Na^+ . La mayoría de los pacientes con una insuficiencia renal [tasa de filtrado glomerular (GFR) inferior a 25 ml/min] son incapaces de conservar al máximo Na^+ si se someten de forma aguda a una dieta baja en sodio. Estos pacientes pueden tener una pérdida *obligatoria* de Na^+ de 10 a 40 meq/día, en contraste con los sujetos normales, que pueden disminuir la excreción de Na^+ a menos de 5 meq/día^{4,5}. Este grado de pérdida de Na^+ carece por lo general de importancia, dado que se mantiene el balance normal de Na^+ en tanto que el paciente haga una dieta normal.

En casos más raros, existe un grado más intenso de pérdida de Na^+ en el que las pérdidas obligatorias por orina pueden superar los 100 meq de Na^+ y los dos litros de agua cada día. En este contexto, se producirá hipovolemia a menos que el paciente mantenga una ingesta elevada de sal. Este cuadro de *nefropatía pierde-sal* grave se observa más a menudo en las enfermedades tubulares e intersticiales, tales como la enfermedad renal quística medular^{6,7}.

Se cree que hay tres factores que contribuyen a esta pérdida variable de sal: la diuresis osmótica producida por la mayor excreción de urea en las nefronas funcionales restantes; el daño directo al epitelio tubular, que en casos graves puede deteriorar la respuesta a la aldosterona; y, probablemente de la mayor importancia en la enfermedad renal crónica, una incapacidad de cerrar de forma aguda las fuerzas natriuréticas^{5,6,8}. Los pacientes con insuficiencia renal tienden a disponer de un número disminuido de nefronas funcionantes; si el aporte de Na^+ es el normal, deben ser capaces de aumentar la excreción de Na^+ en cada nefrona funcionante para mantener el balance de sodio. Esto precisa de un descenso en la reabsorción tubular de Na^+ que puede estar mediado al menos en parte por una hormona natriurética, tal como el péptido natriurético atrial.

Así, la pérdida de sal que se produce cuando se disminuye de forma abrupta la ingesta de Na^+ podría representar una activación persistente de estas fuerzas natriuréticas. Es coherente con esta hipótesis la observación de que los perdedores aparentes de

sal (con unas pérdidas obligatorias agudas de hasta 300 meq/día) pueden mantener el balance de Na^+ con un aporte de solamente 5 meq/día si se reduce gradualmente la ingesta a lo largo de un período de semanas en lugar de hacerlo de una manera aguda⁵.

El tratamiento de la pérdida renal de sal debe estar dirigido hacia el restablecimiento del nivel de ingesta de Na^+ para mantener el balance de sodio. Por lo general esto se puede determinar de manera empírica, dado que casi todos los pacientes tolerarán una ingesta diaria por encima de 1,5 a 2 g (60-80 meq). Sin embargo, no se debe asumir que un paciente con pérdida de sal tiene una capacidad normal para excretar una carga de Na^+ . Algunos pacientes con insuficiencia renal que quedan hipovolémicos con la restricción de Na^+ pueden retener Na^+ y desarrollar edema e hipertensión si se les da una dieta con alto contenido de sodio. En estos pacientes, los valores de ingesta de Na^+ compatibles con el mantenimiento de un balance de Na^+ es relativamente estrecho.

El aumento en el flujo urinario que sigue a la resolución de la obstrucción bilateral del tracto urinario se considera a menudo como representativo de otro ejemplo de pérdida renal de sal. Sin embargo, esta diuresis postobstructiva es en la mayoría de los casos *apropiada* en cuanto representa un intento de excretar el líquido retenido durante el período de obstrucción^{9,10}. Así, el reemplazo cuantitativo de la diuresis dará lugar a una persistente expansión de volumen y a una diuresis que puede exceder los 10 L/día.

Aunque la diuresis es en gran medida adecuada, se necesita alguna forma de fluidoterapia (por ejemplo, 50 a 75 ml/h de salino hipotónico), dado que a menudo existe una leve tendencia a la pérdida de sal, cuya intensidad se ve limitada por la concurrente reducción en el filtrado glomerular y un ligero defecto de concentración debido a la regulación a la baja de los canales de agua¹¹. Aunque con esta pauta el riesgo de depleción de volumen es mínimo, el paciente debe controlarse buscando signos tales como hipotensión, disminución de la turgencia de la piel, o una elevación en el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN).

Pérdida de agua. La depleción de volumen puede resultar también de un aumento selectivo en la excreción urinaria de agua. Esto se debe a una menor reabsorción de agua en los túbulos colectores, donde la hormona antidiurética (ADH) promueve la reabsorción de agua, pero no la de Na^+ . Como resultado, un deterioro en la secreción de ADH (diabetes insípida central) o en la respuesta renal a la ADH (diabetes insípida nefrogénica) se pueden asociar con la excreción de volúmenes relativamente grandes (en casos graves superiores a 10 L/día de orina diluida (véase Cap. 24). Esta pérdida de agua está por lo general emparejada con un aumento equivalente en la ingesta de agua, dado que la elevación inicial en la osmolalidad del plasma y en la concentración de Na^+ estimulan la sed. Sin embargo, se puede llegar a producir pérdida de agua, hipovolemia e hipernatremia persistente en los niños pequeños, pacientes comatosos (ninguno de los cuales tiene un acceso fácil al agua) o aquellos pacientes con un mecanismo defectuoso de la sed.

Pérdidas cutáneas y respiratorias

Cada día se pierden aproximadamente entre 700 y 1.000 ml de agua por evaporación a partir de la piel y el tracto respiratorio (véase Cap. 9). Dado que para la evaporación de agua se necesita calor, estas pérdidas insensibles tienen un importante papel en la ter-

morregulación, ya que permiten la disipación del calor que se genera a partir del metabolismo corporal. Cuando las temperaturas externas son elevadas o la producción metabólica de calor aumenta (como con la fiebre o con el ejercicio), se puede perder un calor adicional a partir de la evaporación del sudor de la piel (una pérdida «sensible»). Aunque la producción de sudor (la concentración de Na^+ es igual a unos 30 a 50 meq/L) es baja en el estado basal, puede llegar a 1-2 L/h en un sujeto que está haciendo ejercicio en un clima seco y cálido*.

El balance negativo de agua debido a estas pérdidas sensibles e insensibles se impide por lo general por el mecanismo de la sed, parecido al de la diabetes insípida. Sin embargo, la acumulación de pérdida de Na^+ del sudor puede dar lugar a hipovolemia.

Además de su función en la termorregulación, la piel actúa como una barrera que impide la pérdida de líquidos intersticiales al medio externo. Cuando esta barrera se ve interrumpida por quemaduras o por lesiones exudativas de la piel, se pueden perder grandes volúmenes de líquido. Este líquido tiene una composición electrolítica parecida a la del plasma y contiene una cantidad variable de proteínas. Así, el tratamiento de reemplazo en un paciente quemado es diferente al de un paciente con unas pérdidas sensibles con pérdidas aumentadas por el sudor.

Aunque no es frecuente, las pérdidas pulmonares distintas a las que se producen por evaporación pueden dar lugar a una depleción de volumen. Esto se produce con la máxima frecuencia en los pacientes que tienen un drenaje continuo por un derrame pleural activo, por lo general maligno, o un carcinoma de células alveolares con un marcado aumento en las secreciones bronquiales (broncorrea).

Secuestro en un tercer espacio

Se puede producir una depleción de volumen por la pérdida del líquido intersticial e intravascular en un tercer espacio que no está en equilibrio con el líquido extracelular. Por ejemplo, un paciente con una fractura de cadera puede perder de 1.500 a 2.000 ml de sangre hacia los tejidos adyacentes a la fractura. Aunque estos líquidos se reabsorberán de nuevo al líquido extracelular durante un periodo de días o semanas, la reducción aguda en el volumen sanguíneo puede dar lugar a una grave depleción de volumen si no se sustituye. Otros ejemplos de este fenómeno comprenden la obstrucción intestinal, pancreatitis grave, lesiones por aplastamiento, sangrado (como con los traumatismos o con un aneurisma abdominal aórtico roto), peritonitis y la obstrucción de una vena importante.

La principal diferencia entre estos procesos y, por ejemplo, el desarrollo de ascitis en la cirrosis es el ritmo de acumulación de líquidos. La ascitis cirrótica se desarrolla de forma relativamente lenta, lo que da tiempo a que se produzca una retención renal de Na^+ y de agua para reemplazar el volumen circulante efectivo (véase Cap. 16). Como resultado, es típico que los pacientes cirróticos tengan edemas más que síntomas de hipovolemia.

* Estas pérdidas de líquidos representan solamente una pequeña parte del estrés hemodinámico inducido por el ejercicio en esta situación. Los aumentos necesarios en el flujo sanguíneo muscular (para proporcionar nutrientes y eliminar productos de desecho) y en el flujo sanguíneo de la piel (para permitir la pérdida de calor) pueden exceder los 10 L/minuto en algunos casos¹².

RESPUESTAS HEMODINÁMICAS A LA DEPLECIÓN DE VOLUMEN

La depleción de volumen induce una secuencia característica de respuestas hemodinámicas compensatorias. El déficit de volumen inicial da lugar a descensos en el volumen plasmático en el retorno venoso hacia el corazón. Este último es percibido por los receptores cardiopulmonares de la aurícula y venas pulmonares, lo que da lugar a una vasoconstricción de mediación simpática en el músculo esquelético y en la piel¹³. Este efecto, que cortocircuita la sangre hacia las circulaciones cerebral y coronaria más importantes, está mediado por la eliminación parcial de la inhibición tónica del tono simpático inducido normalmente por estos receptores.

Una depleción de volumen más marcada da lugar a una reducción en el gasto cardiaco. A partir de la relación entre la presión arterial media, el gasto cardiaco y la resistencia vascular sistémica*,

$$\text{Presión arterial media} = \text{gasto cardiaco} \times \text{resistencia vascular sistémica}$$

El descenso en el gasto cardiaco hace bajar la presión arterial sistémica. Este cambio hemodinámico es percibido por el seno carotídeo y los barorreceptores del arco aórtico, lo cual induce un aumento más generalizado en la actividad simpática que afecta ahora a las circulaciones renal y esplácnica.

El efecto neto es un mantenimiento relativo de las perfusiones cerebral y coronaria y un retorno de la presión arterial hacia la normalidad. Esto último está mediado por aumentos en el retorno venoso (mediado en parte por venoconstricción activa), contractilidad cardiaca y frecuencia cardiaca (todas las cuales actúan para elevar el gasto cardiaco) y aumentos en la resistencia vascular debida tanto a los efectos simpáticos directos como a una mayor secreción de renina a partir del riñón, lo que produce la generación de angiotensina II¹³.

Si el déficit de volumen es pequeño (aproximadamente un 10% del volumen sanguíneo, lo cual es equivalente a donar 500 ml de sangre), estos efectos simpáticos retornan el gasto cardiaco y la presión arterial prácticamente a la normalidad o casi, aunque es probable que la frecuencia cardiaca aumente¹⁴. En contraste con esto, se producirá un marcado descenso en la presión sanguínea si no se produce la respuesta simpática: por ejemplo, por una insuficiencia autonómica^{15,16}.

Con una hipovolemia más intensa (16%-25% del volumen sanguíneo), existe una vasoconstricción simpática más pronunciada y mediada por angiotensina II. Aunque esto mantiene la presión arterial cuando el paciente está tumbado, se puede producir hipotensión cuando se vuelve a la posición erecta, y dar lugar a un mareo postural. En este punto, las respuestas compensadoras simpáticas son máximas, y cualquier pérdida adicional de líquido inducirá una marcada hipotensión, incluso en decúbito y eventualmente un *shock* (véase más abajo)^{14,17}.

* El producto del gasto cardiaco y de la resistencia vascular sistémica es en realidad equivalente al cambio de presión a través de la circulación: presión arterial media menos presión venosa media. Sin embargo, la presión venosa (entre 1 y 7 mm Hg habitualmente) es normalmente muy inferior a la presión arterial. Como resultado, al ignorar la presión venosa sólo producimos un pequeño error.

SÍNTOMAS

En un paciente hipovolémico se pueden producir tres grupos de síntomas: (1) los relacionados con la forma en la que se produce la pérdida de líquidos, tales como vómitos, diarrea o poliuria; (2) los debidos a la depleción de volumen; y (3) aquellos que se deben a los trastornos electrolíticos y ácido-básicos que acompañan a la depleción de volumen.

Los síntomas inducidos por la hipovolemia están relacionados de forma primaria con el descenso en la perfusión tisular. Las quejas más tempranas comprenden astenia, cansancio fácil, sed, calambres musculares y mareos posturales. Las pérdidas de volumen más graves pueden dar lugar a dolor abdominal, dolor torácico y letargia, y confusión como resultado de la isquemia mesentérica, coronaria o cerebral. Por lo general estos síntomas son reversibles, aunque se puede producir necrosis tisular si se permite que persista la situación de bajo gasto.

La hipovolemia sintomática se produce con mayor frecuencia en los pacientes con una depleción isoosmótica de Na^+ y de agua, y en los que la mayoría del déficit de líquidos proviene del líquido extracelular. En contraste con ello, en los pacientes con una pérdida pura de agua debida a pérdidas insensibles o a diabetes insípida, la elevación en la osmolalidad del plasma (y en la concentración de Na^+) hace que el agua se mueva a lo largo de un gradiente osmótico desde las células al líquido extracelular. El resultado neto es que aproximadamente *dos tercios de la pérdida de agua provienen del líquido intracelular*. En consecuencia, es probable que estos pacientes presentan los síntomas de la hipernatremia (producida por el déficit de agua) antes de que muestren los de una depleción de líquido extracelular marcada.

También se pueden producir diferentes alteraciones electrolíticas y ácido-básicas, dependiendo de la composición del líquido que se pierde (véase más abajo). Los síntomas más graves producidos por estas alteraciones comprenden debilidad muscular (hipopotasemia e hiperpotasemia); poliuria y polidipsia (hipopotasemia e hiperglucemia); y letargia, confusión, convulsiones y coma (hiponatremia, hipernatremia e hiperglucemia).

Un síntoma adicional que parece producirse solamente en la insuficiencia suprarrenal primaria es un ansia desmedida de sal. Aproximadamente un 20% de los pacientes con este trastorno tienen una historia clínica de salar profusamente todas las comidas (incluyendo aquellas a las que habitualmente no se les añade sal) incluso de comer sal que se han echado en su mano¹⁸. Se desconoce el mecanismo responsable de este adecuado aumento en la ingesta de sal.

VALORACIÓN DEL PACIENTE HIPOVOLÉMICO

La valoración del paciente en el que se sospecha una hipovolemia comprende una cuidadosa historia buscando la fuente de pérdida de líquidos, el examen físico y los estudios de laboratorio adecuados. En muchos pacientes en los que la historia no proporciona una etiología clara, una presunción común, en particular en los ancianos, es que el agente responsable es la no sustitución de las pérdidas insensibles. Las pérdidas por evaporación y por sudor son hipotónicas y por tanto deben producir una elevación en la concentración de Na^+ plasmático si son las únicas responsables de la depleción de volumen. La presencia de un sodio plasmático normal indica una pérdida proporcionada de agua y de sal si el paciente está verdaderamente hipovolémico.

Estas observaciones ayudan también a evitar la equivocación común de suponer que deshidratación y depleción de volumen (o hipovolemia) son palabras sinónimas¹⁹. La depleción de volumen se refiere a la depleción de volumen extracelular por cualquier causa, con mayor frecuencia debido a pérdidas de agua y de sal. La deshidratación sin embargo hace referencia a la presencia de hipernatremia debida a una pérdida pura de agua; los pacientes que la sufren también suelen estar hipovolémicos.

Exploración física

Aunque inespecíficos y relativamente poco sensibles²⁰, ciertos hallazgos en el examen físico pueden sugerir una depleción de volumen. Un descenso en el volumen intersticial puede detectarse por la exploración de la piel y las membranas mucosas, mientras que un descenso en el volumen plasmático puede dar lugar a reducciones en la presión arterial sistémica y en la presión venosa de las venas yugulares.

Entre los pacientes con hipovolemia por un sangrado grave, los hallazgos más sensibles y específicos son el mareo postural grave (que impide la medición de los signos vitales en posición erecta) y/o un aumento postural del pulso de 30 latidos/minuto o incluso mayor²⁰. Entre los pacientes con una pérdida de sangre entre leve y moderada u otras causas de hipovolemia (vómitos, diarrea, escasa ingesta), son pocos los hallazgos que han demostrado tener valor predictivo, y normalmente es necesario confirmar en el laboratorio la presencia de depleción de volumen²⁰.

Piel y membranas mucosas. Si pellizcamos la piel y el tejido subcutáneo de la cadera, pantorrilla o antebrazo en un individuo normal, volverá inmediatamente a su estado plano normal cuando soltamos el pellizco. Esta propiedad elástica, llamada turgor, depende parcialmente del volumen intersticial de la piel y el tejido subcutáneo. La pérdida de líquido intersticial da lugar a un turgor disminuido, y la piel se aplana más lentamente después de que soltemos el pellizco. En los pacientes jóvenes, la presencia de un turgor disminuido en la piel y el tejido subcutáneo es un indicador fiable de depleción de volumen. Sin embargo, la elasticidad disminuye con la edad, de manera que en pacientes mayores (más de 55 a 60 años de edad) no refleja necesariamente hipovolemia. En estos pacientes, la elasticidad de la piel está mejor conservada en la cara interna de las caderas y en la piel situada sobre el esternón. Una disminución del turgor en estos puntos sugiere depleción de volumen.

Aunque un turgor cutáneo reducido es un hallazgo clínico importante, *el turgor normal no excluye la presencia de hipovolemia*. Esto es particularmente cierto con déficit de volumen ligeros, en pacientes jóvenes cuya piel es muy elástica y en pacientes obesos, dado que los depósitos de grasa situados bajo la piel impiden apreciar los cambios en el turgor subcutáneo.

Además de tener un turgor reducido, la piel está por lo general seca; una axila seca es particularmente sugerente de que existe hipovolemia²⁰. La mucosa oral y la lengua pueden estar también secas, dado que en este contexto es frecuente que las secreciones salivares disminuyan.

El examen de la piel puede ser útil también en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal primaria. La menor liberación de cortisol que existe en este proceso da lugar a la hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que puede dar lugar a una mayor pigmentación de la piel, en especial en las crestas palmares y en la mucosa bucal.

Presión arterial. Como se ha descrito antes, la presión arterial cambia desde un nivel aproximadamente normal con la hipovolemia leve a baja en posición erecta y después, según la depleción de volumen, va siendo progresivamente mayor, para cambiar de nuevo a persistentemente baja independientemente de la postura. La hipotensión postural que da lugar al mareo puede ser la principal queja del paciente y es fuertemente sugerente de hipovolemia si no existe una neuropatía autonómica o si se usan fármacos simpaticolíticos para el tratamiento de la hipertensión, o en sujetos más ancianos, en los que es común la hipotensión postural en ausencia de hipovolemia.

Un cambio importante que se puede producir con las pérdidas importantes de líquidos es que la vasoconstricción neurohumoral secundaria da lugar a una menor intensidad tanto de los ruidos de Korotkoff (cuando se mide la presión arterial con un esfigmomanómetro) y del pulso radial^{17,21}. Como resultado, es posible encontrar una presión arterial muy baja en la auscultación o la palpación que se asocia con una *presión casi normal* cuando se mide directamente con un catéter intraarterial.

Es importante apreciar que la definición de presión arterial normal en este contexto depende de los valores basales del paciente. Aunque 120/80 se considera «normal», es en realidad bajo para un paciente hipertenso, cuya presión arterial habitual es 180/110.

Presión venosa. La reducción en el volumen vascular que se ve en la hipovolemia tiene lugar sobre todo en la circulación venosa (que contiene normalmente el 70% del volumen sanguíneo), que da lugar a una disminución de la presión venosa. Como resultado de ello, es útil realizar mediciones de la presión venosa tanto para el diagnóstico de la hipovolemia como para valorar si la sustitución de volumen es adecuada²².

En la mayoría de los pacientes, la presión venosa puede estimarse con suficiente precisión examinando la vena yugular externa, que es visible a través del músculo esternocleidomastoideo. El paciente debe estar inicialmente tumbado, elevando el tronco a 15°-30° y girando la cabeza levemente en dirección opuesta al lado que se estudia. La vena yugular externa se puede identificar colocando el dedo justamente por encima de la clavícula y presionando ligeramente. Esto ocluirá la vena, que se distenderá entonces a medida continúa entrando sangre procedente de la circulación cerebral. La vena yugular externa se puede ver normalmente con mayor facilidad haciendo pasar oblicuamente un rayo de luz a través del cuello.

En este momento, debería quitarse la obstrucción que estamos haciendo en la clavícula con el dedo y ocluir la vena más arriba para impedir que siga distendiéndose por el aporte de sangre continuado. Entonces se puede medir la presión venosa, dado que será aproximadamente igual a la *distancia vertical* entre el nivel superior de la columna de líquido que hay dentro de la vena y el nivel de la aurícula derecha (que se estima que está entre 5 y 6 centímetros detrás del ángulo esternal de Louis). Si se distiende la vena en toda su longitud, debería entonces elevarse el tronco del paciente a 45° o incluso a 90° hasta que se pueda apreciar un nivel superior. En un paciente con una presión venosa muy elevada debido a una insuficiencia ventricular derecha, la vena yugular externa puede continuar distendida incluso cuando el paciente está de pie. La presión venosa normal es de entre 1 cm y 8 cm H₂O, o 1 mm Hg-6 mm Hg (1,36 cm H₂O equivalente a 1,00 mm Hg).

Esta técnica tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, la vena yugular externa puede no ser visible cuando la ocluimos en la clavícula, en particular en aquellos pacientes que

tienen un cuello grueso. Si esto ocurre, no debería afirmarse que la presión venosa es muy baja. En su lugar, debería medirse la presión venosa de otra forma, como estimando el *nivel de pulsaciones en la vena yugular interna* o insertando directamente un catéter en la aurícula derecha.

Un problema mucho menos frecuente es el pliegue u obstrucción de la vena yugular externa en la base del cuello. En este contexto, existe un aumento en la presión venosa yugular externa que no refleja un cambio similar en la presión auricular derecha. Debería sospecharse esta posibilidad si se encuentra una presión venosa elevada en un paciente que no tiene ninguna historia de enfermedades cardíacas o pulmonares.

Relación entre las presiones de la aurícula derecha y la aurícula izquierda. Las presiones cardíacas de llenado son determinantes importantes del gasto cardíaco, dado que la contractilidad del músculo cardíaco (y por tanto el volumen sistólico) aumentan a medida que lo hace la presión de llenado (Fig. 14-1). Si no existe obstrucción al flujo a través de la válvula mitral, la presión de la aurícula izquierda será igual a la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (LVEDP), esto es, a la presión de llenado en el ventrículo izquierdo. La presión de la aurícula izquierda se puede estimar clínicamente midiendo la presión de enclavamiento capilar pulmonar con un catéter de balón dirigido por el flujo (como un catéter de Swan-Ganz).

En general, existe una relación predecible entre las presiones de las aurículas derecha e izquierda, y la segunda supera a la primera en aproximadamente 5 mm Hg (Fig. 14-2)²³. Cuando se reduce la presión de la aurícula derecha (o presión venosa central), la LVEDP también desciende, y esto tiende a disminuir el gasto cardíaco. Por el contrario, una presión venosa central elevada se asocia con una alta presión en la aurícula izquierda, lo que predispone hacia el desarrollo de edema pulmonar.

Aunque es la LVEDP (y no la presión auricular derecha) la que constituye el determinante más importante del gasto del ventrículo izquierdo y por tanto de la perfusión tisular, la medida de la presión venosa central es útil debido a su relación directa con la LVEDP. Existen, sin embargo, dos contextos clínicos en los que la presión venosa central o la presión auricular derecha no son una estimación adecuada de la LVEDP (Fig. 14-2). En los pacientes con una insuficiencia cardíaca izquierda pura (tal y como ocurre en

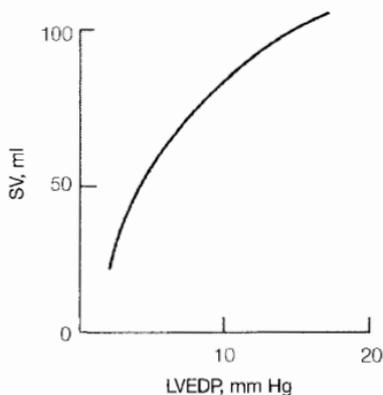


Figura 14-1. Curva de Frank-Starling que pone en relación el volumen sistólico (SV) con la presión telediastólica ventricular izquierda (LVEDP). (Adaptado de Cohn JN, AM J Med 55:351, 1973, utilizado con autorización.)

un infarto agudo de miocardio), la presión de enclavamiento aumenta pero la presión venosa central puede permanecer sin cambios si la función del ventrículo derecho es normal. En esta situación, tratar una presión venosa central baja con expansores de volumen puede precipitar un edema de pulmón. Por otro lado, la presión venosa central tiende a superar a la LVEDP en los pacientes con una insuficiencia cardíaca derecha pura (tal y como ocurre con el *cor pulmonale*). Estos pacientes pueden tener unas presiones venosas centrales elevadas incluso en presencia de depleción de volumen; como resultado de esto, no se puede utilizar la presión venosa central como una guía para el tratamiento.

Shock. Los síntomas y signos físicos que se han descrito se aplican a los pacientes con una depleción de volumen entre leve y moderada y que todavía son capaces de mantener un nivel adecuado de perfusión tisular. Sin embargo, según se va haciendo más intenso el grado de hipovolemia, debido por ejemplo a la pérdida de un 30% del volumen sanguíneo por un aneurisma aórtico roto, existe una marcada reducción en la perfusión tisular, lo que da lugar a un síndrome clínico que se conoce como *shock* hipovolémico^{14,17}. Este síndrome se asocia con un marcado aumento en la actividad simpática y se caracteriza por taquicardia, extremidades frías y sudorosas, cianosis, diuresis escasa (por lo general inferior a 15 mL/h), y agitación y confusión debida a la reducción en el flujo sanguíneo cerebral. Aunque por lo general existe hipotensión, no es necesaria para el diagnóstico de shock, dado que algunos pacientes tienen una vasoconstricción suficiente para mantener una presión arterial relativamente normal. El tratamiento para restaurar la perfusión tisular debe comenzar inmediatamente para prevenir a la vez un daño tisular isquémico y un *shock* irreversible (véase más abajo).

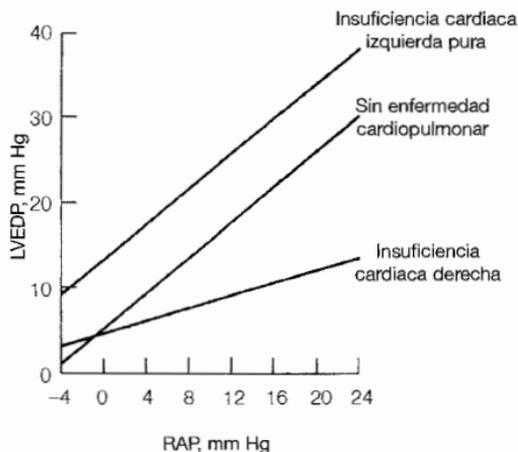


Figura 14-2. Relación entre la presión telediastólica ventricular izquierda (LVEDP) y la presión auricular derecha media (RAP), en tres grupos de pacientes. En los pacientes sin enfermedad cardiopulmonar, el LVEDP excede al RAP en aproximadamente 5 mm Hg y varía directamente con el RAP. En los pacientes con una insuficiencia cardíaca derecha pura, debida por ejemplo a una enfermedad pulmonar crónica, pueden producirse cambios relativamente grandes en el RAP con pocos cambios en el LVEDP. A diferencia de ello, el LVEDP es mucho mayor que el RAP en los pacientes con una insuficiencia cardíaca izquierda pura, debida por ejemplo a un infarto agudo de miocardio. Este gráfico está algo simplificado, dado que no se muestran las desviaciones estándar dentro de cada grupo. (Adaptado de Cohn JN, Tristani FE, Khatri IM, J Clin Invest 48:2008, 1969, con Copyright de la Sociedad Americana de Investigación Clínica.)

Datos de laboratorio

La hipovolemia puede producir una amplia variedad de cambios en la composición de la orina y la sangre (Tabla 14-2). Además de confirmar la presencia de la depleción de volumen, estos cambios pueden proporcionar pistas importantes con respecto a la patogénesis de la pérdida de líquidos y de la terapia sustitutoria adecuada.

Concentración de sodio en la orina. La respuesta del riñón a la depleción de volumen es conservar Na^+ y agua, en un intento de expandir el volumen extracelular. Excepto en aquellos desórdenes en los que está alterada la reabsorción de Na^+ , la concentración de sodio en orina en los estados hipovolémicos debería ser inferior a 25 meq/L, y puede ser tan baja como de 1 meq/L (Tabla 14-3). Este aumento en la reabsorción tubular de Na^+ está mediado por varios factores, que incluyen una actividad aumentada de sistema renina-angiotensina-aldosterona, una caída en la presión sanguínea sistémica y posiblemente una reducción en la secreción del péptido natriurético atrial (véase Cap. 8).

La concentración urinaria de Cl^- es por lo general parecida a la del Na^+ en los estados hipovolémicos, dado que por lo general el Na^+ y el Cl^- se reabsorben a la vez. Se produce una excepción cuando se excreta Na^+ con otro anión²⁴. Esto se ve con la mayor frecuencia en la alcalosis metabólica, donde la necesidad de excretar el HCO_3^- excesivo (en forma de NaHCO_3) puede aumentar la concentración urinaria de Na^+ a pesar de la presencia de una depleción de volumen. En esta situación, la concentración urinaria de Cl^- permanece baja y es frecuentemente un mejor índice del estado de volumen (véase Cap. 18)²⁵. Así, se debería medir la concentración urinaria de Cl^- cuando cualquier paciente aparentemente hipovolémico tiene lo que parece ser una concentración inapropiadamente elevada de Na^+ en orina.

Incluso si el examen físico no es diagnóstico de hipovolemia, *una baja concentración urinaria de Na^+ es prácticamente patognomónica de una perfusión tisular reducida*. La principal excepción a esta norma se produce con la hipoperfusión renal o glomerular selectiva, como ocurre en la estenosis bilateral de la arteria renal o en las glomerulonefritis agudas^{26,27}. En estas situaciones, existe una ávida retención renal de Na^+ independiente del balance sistémico de líquidos.

Sin embargo, la presencia de una baja concentración urinaria de Na^+ no quiere decir necesariamente que el paciente tiene una verdadera depleción de volumen, dado que los pacientes edematosos con insuficiencia cardíaca o los pacientes con una cirrosis hepática con ascitis también conservan ávidamente el Na^+ . Estos trastornos se caracterizan por una depleción de volumen circulante eficaz debida a una reducción primaria en el gasto cardíaco (en el fracaso cardíaco) o a una vasodilatación esplácnica y a un secuestro de líquidos en la cavidad peritoneal (cirrosis) (véase Cap. 16). La diferencia entre los estados edematosos y una verdadera depleción de volumen se puede hacer por lo general fácilmente a partir del examen físico.

Tabla 14.2. Cambios analíticos en los estados hipovolémicos

| |
|---|
| Concentración urinaria de Na^+ inferior a 20 meq/L |
| Osmolalidad urinaria superior a 450 mosmol/kg |
| Proporción BUN/creatinina plasmática superior a 20:1 con un sedimento normal |
| Efectos variables en las concentraciones plasmáticas de Na^+ , K^+ y HCO_3^- . |
| Elevaciones ocasionales en el hematocrito y en la concentración plasmática de albúmina |

Tabla 14-3. Concentración urinaria de Na⁺ en la depleción de volumen

| <20 meq/L | >40 meq/L |
|-----------------------------|--|
| Pérdidas gastrointestinales | Enfermedad renal subyacente |
| Pérdidas cutáneas | Diuréticos (durante la acción del fármaco) |
| Pérdidas a tercer espacio | Diuresis osmótica |
| Diuréticos (tardío) | Hipoaldosteronismo |
| | Algunos pacientes con alcalosis metabólica |

Una alternativa frente a la medición de la concentración urinaria de Na⁺ es el cálculo de la fracción de excreción de Na⁺ (FE_{Na}). La FE_{Na} tiene su máxima utilidad en el diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo con un filtrado glomerular muy bajo; en esta situación el FE_{Na} está por lo general por debajo del 1 % cuando el paciente está hipovolémico^{27,28}. El FE_{Na} es más difícil de valorar en los pacientes con un filtrado glomerular normal, dado que la carga filtrada de Na⁺ es tan alta en esta situación que se debe utilizar un valor diferencial (FE_{Na} < 0,1 % a 0,2 %) para diagnosticar la depleción de volumen (véase Cap. 13).

Osmolalidad de la orina. La retención renal de agua en los estados hipovolémicos está mediada en parte por la ADH, que se segrega en respuesta al descenso en la perfusión tisular (véase Cap. 6). Como resultado, la orina está relativamente concentrada, con una osmolalidad que a menudo supera los 450 mosmol/kg²⁷⁻²⁹. Sin embargo, esta respuesta puede no detectarse si la capacidad de concentrar la orina está alterada por enfermedades renales, una diuresis osmótica, la administración de diuréticos o la existencia de una diabetes insípida renal o nefrogénica. Por ejemplo, tanto la depleción de volumen grave (que impide la acumulación de urea en la médula renal)²⁸ como la hipopotasemia (que induce resistencia a la ADH; véase Fig. 12-1) pueden limitar el aumento en la osmolalidad de la orina de algunos pacientes. Así, una osmolalidad urinaria elevada está de acuerdo con la hipovolemia, pero un valor relativamente isoosmótico no excluye este proceso²⁹.

La concentración urinaria puede valorarse también midiendo la densidad específica³⁰. Sin embargo, esta prueba es menos precisa que la osmolalidad, dado que depende del tamaño y del número de las partículas de soluto que existen en la orina (véase Fig. 13-1). Como resultado, sólo se debería utilizar si no se puede medir la osmolalidad; un valor por encima de 1.015 es sugerente de una orina concentrada, como se observa habitualmente en la hipovolemia.

BUN y concentración de creatinina en el plasma. En la mayoría de los casos, el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y la concentración plasmática de creatinina varían de forma inversa con el GFR, aumenta según disminuye el GFR (véase Fig. 2-11). Así, las mediciones seriadas de estos parámetros pueden utilizarse para valorar el curso de la enfermedad renal. Sin embargo, también se puede producir una elevación del BUN por un aumento en la producción o reabsorción tubular de urea. Como resultado, la concentración plasmática de creatinina es una estimación más fiable del GFR, dado que se produce a un ritmo relativamente constante en el músculo esquelético y no se reabsorbe en los túbulos renales.

En los individuos normales y los que tienen una enfermedad renal no complicada, la proporción BUN/creatinina plasmática es de aproximadamente 10:1. Sin embargo, este

valor puede elevarse de forma sustancial en los estados hipovolémicos, a causa del aumento asociado en la reabsorción tubular³¹. En general, se reabsorbe aproximadamente el 40%-50% de la urea filtrada, produciéndose gran parte de esta reabsorción en el túbulo proximal, donde está unido de forma pasiva a la reabsorción de Na⁺ y de agua (véase Cap. 3). Así, el aumento en la reabsorción proximal de Na⁺ que se produce en la depleción de volumen da lugar a un aumento paralelo en la reabsorción de urea. El efecto neto es una caída en la excreción de urea y elevaciones en el BUN y en la proporción BUN/creatinina plasmática, a menudo hasta cifras superiores a 20:1. Este aumento selectivo en el BUN se llama *azotemia prerrenal*. La concentración plasmática de creatinina aumentará en esta situación solamente si el grado de hipovolemia es lo suficientemente bajo como para disminuir el filtrado glomerular.

A pesar de que la proporción BUN/creatinina plasmática es útil en el estudio de los pacientes hipovolémicos, está sujeta a interpretaciones erróneas, dado que también está afectada por la velocidad de producción de urea. Una proporción elevada puede deberse únicamente a una mayor producción de urea (como ocurre en el sangrado gastrointestinal), mientras que se puede encontrar una proporción normal en algunos pacientes con hipovolemia si está reducida la producción de urea. Esto se puede ilustrar con el siguiente ejemplo:

Caso 14-1. Un varón de 40 años de edad con una historia de úlcera péptica es examinado después de dos semanas de vómitos persistentes. En el examen físico, la presión arterial del paciente es normal, pero su presión venosa yugular estimada es inferior a 5 cm H₂O y el turgor de la piel está reducido. Los datos de laboratorio incluyen:

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| BUN | = 42 mg/dl |
| Creatinina del plasma | = 3,6 mg/dl |
| Na ⁺ de la orina | = 7 meq/l |
| Osmolalidad de la orina | = 502 mosmol/kg |

Comentario. La baja concentración urinaria de Na⁺, la elevada osmolalidad de la orina y el examen físico son todos ellos sugerentes de hipovolemia. Este diagnóstico fue posteriormente confirmado por la vuelta del BUN y de la concentración plasmática de creatinina a niveles normales con la reposición de volumen. El hecho de que el BUN inicial no se elevara fuera de la proporción con la creatinina plasmática probablemente reflejaba la reducción en el aporte de proteínas a causa de los vómitos.

Análisis de orina. El examen de la orina es una herramienta diagnóstica importante en los pacientes con elevaciones del BUN y en la concentración plasmática de creatinina. El análisis de orina es por lo general normal en los estados hipovolémicos, dado que el riñón no tiene ninguna enfermedad. Esto contrasta con la mayoría del resto de causas de insuficiencia renal, en las que el análisis de orina muestra proteínas, células y/o cilindros²⁹.

Hipovolemia y enfermedad renal. El diagnóstico de laboratorio de la hipovolemia puede ser difícil de establecer en pacientes con una enfermedad renal subyacente. En esta situación, la concentración urinaria de Na⁺ supera los 35 meq/L y la osmolalidad de

la orina puede ser inferior a 350 mosmol/kg, dado que la insuficiencia renal altera la capacidad de conservar al máximo el Na^+ y de concentrar la orina^{29,32}. Además, el análisis de orina puede ser anormal como resultado de la enfermedad primaria.

A pesar de estas dificultades, es importante llevar a cabo el diagnóstico correcto, dado que la depleción de volumen es una causa *reversible* de empeoramiento de la función renal, en contraste con la progresión de la enfermedad renal subyacente. La historia y el examen físico (posibles vómitos, diarrea, uso de diuréticos o disminución del turgor de la piel) pueden ser útiles en algunos pacientes, pero estos hallazgos no siempre están presentes. Como resultado, puede ser necesario realizar una prueba cuidadosa de reposición de líquidos en un paciente cuya función renal se ha deteriorado sin ninguna causa manifiesta.

Concentración plasmática de sodio. Diversos factores pueden influir sobre la concentración plasmática de Na^+ en los estados hipovolémicos, y es la relación que existe entre ellos la que determina el nivel que se observa en un paciente determinado (Tabla 14-4). La depleción de volumen es un potente estímulo tanto para la liberación de ADH como para la inducción de la sed. Los consiguientes aumentos en la reabsorción renal de agua y en la ingesta oral de la misma pueden dar lugar a una retención de agua y al desarrollo de *hiponatremia*. Por otro lado, se puede producir *hipernatremia* cuando se pierde un exceso de agua con respecto a los solutos. Esto puede verse cuando existen pérdidas no reemplazadas por sudor o por pérdidas insensibles y en la diabetes insípida central o nefrogénica. La disminución de la sed, por lo general debida a alteraciones mentales, es esencial para que la concentración plasmática de Na^+ aumente en estos procesos. La capacidad de aumentar la ingesta de agua es normalmente una defensa muy eficaz frente al desarrollo de hipernatremia; por ejemplo, los pacientes con una diabetes insípida, que se presenta típicamente con poliuria (y que puede superar los 10 L/día) y polidipsia, pero tienen una concentración plasmática de Na^+ relativamente normal.

El efecto osmótico de las pérdidas gastrointestinales es variable. Aunque los líquidos que se pierden son por lo general isoosmóticos con el plasma, es importante apreciar que la *concentración plasmática de Na^+ está normalmente determinada por tres factores: el Na^+ intercambiable total, el K^+ intercambiable total, y el agua corporal total* (véase pág. 248). Las diarreas secretoras, por ejemplo, tienden a ser soluciones electrolíticas puras, contienen sales de Na^+ y de K^+ en una concentración parecida a la del plasma³³. Como resultado, la pérdida de este líquido dará lugar a una depleción de volumen, pero no a cambios directos en las concentraciones plasmáticas de Na^+ .

En comparación con esto, las diarreas osmóticas (como se ven en la malabsorción,

Tabla 14-4. Concentración plasmática de Na^+ en la depleción de volumen

Puede ser superior a 150 meq/L

Puede ser inferior a 135 meq/L

Pérdidas insensibles y por el sudor
Diabetes insípida central o nefrogénica
Diabetes mellitus no controlada

Todas las demás de depleción de volumen

en ciertas infecciones y en la administración de lactulosa) contienen solutos no reabsorbibles y tienden a tener concentraciones de Na^+ y de K^+ de 50 a 100 meq/L, bastante por debajo de los niveles plasmáticos^{33,34}. Así, se pierde más agua que Na^+ y K^+ , un cambio que dará lugar a elevaciones en la concentración plasmática de Na^+ . Sin embargo, puede no verse hipernatremia a causa de los posibles efectos compensadores de una mayor ingesta de agua y una mayor retención renal de la misma. Así, *la concentración plasmática de Na^+ puede ser baja, normal o elevada en los pacientes con diarrea.*

Los principios que se aplican a la diuresis osmótica que se ve en la diabetes mellitus no controlada son parecidos. En esta situación, la orina es a menudo hiperosmótica con respecto al plasma, debido a la estimulación inducida por la hipovolemia de liberación de ADH. Gran parte de los solutos urinarios, sin embargo, están constituidos por glucosa, y la concentración urinaria de Na^+ y de K^+ es típicamente inferior a la que existe en plasma. Como resultado, la concentración plasmática de Na^+ tenderá a aumentar. Sin embargo, por lo general esto no conduce a una hipernatremia, dado que la concentración inicial plasmática de Na^+ es en estos pacientes a menudo inferior a la normal. El aumento en la osmolaridad plasmática inducida por la hiperglucemia saca agua de las células baja así la concentración plasmática de Na^+ por dilución (véase Cap. 25). Así, la concentración plasmática final de Na^+ es variable, y está determinada por el grado de hiperglucemia, por la ingesta de agua y por la cantidad de agua que se pierde por orina.

Concentración plasmática de potasio. En los pacientes hipovolémicos puede producirse tanto hipopotasemia como hiperpotasemia. Esta última es mucho más frecuente, dado que existe una pérdida simultánea de K^+ por el tracto gastrointestinal o por la orina. La hiperpotasemia puede verse en varias situaciones. En primer lugar, la concentración plasmática de K^+ puede elevarse en algunas formas de acidosis metabólica. A medida que algunos de los iones H^+ excesivos entran en las células para neutralizarse, el K^+ intracelular sale hacia el líquido extracelular para mantener la neutralidad eléctrica (véase Cap. 12). Así, un paciente puede tener un K^+ plasmático elevado incluso si los depósitos corporales totales de potasio están reducidos. En segundo lugar, puede existir una incapacidad para excretar la carga de K^+ de la dieta por orina a causa de una insuficiencia renal, hipoadosteronismo o la propia depleción de volumen, dado que la liberación de Na^+ y de agua al punto secretorio de K^+ en el túbulo colector cortical estarán reducidas³⁵.

Equilibrio ácido-base. El efecto de la pérdida de líquidos sobre el balance ácido-base es variable también. Aunque muchos pacientes mantienen un pH extracelular normal, se pueden producir acidosis o alcalosis metabólicas (Tabla 14-5). Los pacientes con vómitos o aspiración nasogástrica y aquellos que reciben diuréticos tienden a desarrollar alcalosis metabólica a causa de la pérdida de H^+ y la contracción de volumen (véase Cap. 18). Por otro lado, la pérdida de HCO_3^- (debido a diarrea o fístulas intestinales) o a una reducción en la excreción renal de H^+ (debido a fracaso renal o hipoadosteronismo) pueden dar lugar a una acidosis metabólica. Además, en el *shock* se puede producir acidosis láctica, y en la diabetes mellitus no controlada se puede producir cetoacidosis.

Concentración de albúmina plasmática y hematócrito. Como los eritrocitos y la albúmina están esencialmente limitados a permanecer en el espacio vascular, una reducción en el volumen plasmático debido a una depleción de volumen tiende a elevar tanto el hematócrito

Tabla 14-5. Trastornos ácido-básicos que pueden producirse en la depleción de volumen

| Acidosis metabólica | Alcalosis metabólica |
|--|---|
| Diarrea o pérdida de secreciones intestinales bajas, pancreáticas o biliares Insuficiencia renal Hipoaldosteronismo Cetoacidosis en diabetes mellitus no controlada Acidosis láctica en el <i>shock</i> | Vómitos o aspiración nasogástrica Diuréticos de asa o tiazidas |

to como la concentración de albúmina plasmática. Sin embargo, es frecuente que estos cambios estén ausentes por una anemia subyacente y/o hipoalbuminemia, debido, por ejemplo, a sangrado o enfermedad renal.

Resumen

Una historia precisa y el examen físico pueden ayudar a determinar tanto la presencia como la etiología de la depleción de volumen. En el paciente en el que no se puede hacer el diagnóstico a partir de la historia, los datos de laboratorio pueden proporcionar pistas importantes para un diagnóstico correcto. Esto puede demostrarse por el siguiente ejemplo.

Historia del caso 14-2. Una mujer de 38 años de edad es ingresada con una historia de dos días de debilidad y mareo ortostático. Niega vómitos, diarrea, melenas o toma de fármacos. En el examen físico, la presión arterial es de 110/60 en decúbito y cae hasta 80/50 al ponerse de pie. El pulso es de 100 latidos/minuto regular. La presión venosa yugular estimada es inferior a 5 cm H₂O, el turgor cutáneo es escaso, y las membranas mucosas están secas. Los datos de laboratorio son los siguientes:

| | |
|---|--|
| [Na ⁺] en plasma = 140 meq/L | pH arterial = 7,25 |
| [K ⁺] = 3,2 meq/L | P _{CO₂} = 28 mm Hg |
| [Cl ⁻] = 116 meq/L | [Na ⁺] en orina = 9 meq/L |
| [HCO ₃ ⁻] = 12 meq/L | Osmolalidad = 584 mosmol/kg |
| BUN = 40 mg/dl | |
| [Creatinina] = 1,3 mg/dl | |

Comentario. Aunque la etiología no es aparente en la historia, el examen físico está de acuerdo con una depleción de volumen moderadamente intensa. La baja concentración urinaria de Na⁺ sugiere que la función renal es normal y que ni la pérdida renal de sal ni la insuficiencia suprarrenal son las responsables de la hipovolemia. La presencia de acidosis metabólica e hipopotasemia sugieren que la diarrea es la responsable de la pérdida de líquidos. Interrogada más a fondo, se pudo obtener una historia de abuso de laxantes con múltiples movimientos intestinales diarios.

TRATAMIENTO

Para la sustitución de volumen en el paciente hipovolémico se pueden utilizar líquidos tanto orales como intravenosos. Los objetivos del tratamiento son restaurar la normovolemia y corregir cualquier trastorno hidroelectrolítico o ácido-básico asociado que pueda existir.

Terapia oral

En los pacientes con una depleción de volumen leve, el aumento del Na^+ de la dieta y la ingesta de agua, bien alterando la dieta o utilizando tabletas de cloruro sódico, puede ser suficiente para corregir el déficit de volumen. Las soluciones orales que contienen glucosa (o cereales que están compuestos de polímeros de almidón, como por ejemplo el arroz) y los electrólitos también se pueden utilizar para tratar una diarrea persistente o intensa, como en el cólera³⁶⁻³⁸. La adición de glucosa proporciona a la vez calorías suplementarias y promueve la reabsorción de Na^+ del intestino delgado, dado que existe un transporte asociado de sodio y de glucosa en este punto, parecido al que existe en el túbulo proximal (véase pág. 90). Las soluciones basadas en el arroz son por lo general más eficaces que la glucosa sola (particularmente en el cólera), dado que la digestión del arroz proporciona a la vez más glucosa (50 a 80 g/L frente a 20 g/L con la glucosa aislada) y aminoácidos (que también pueden promover la absorción intestinal de sodio)³⁶.

Soluciones intravenosas

Con la hipovolemia más grave o en pacientes incapaces de tomar líquidos por vía oral, la reposición de volumen necesita de la administración de líquidos intravenosos. Se dispone de una amplia variedad de soluciones intravenosas. Las composiciones de las soluciones de uso más común se enumeran en la Tabla 14-6. El contenido de cada solución determina la situación clínica en la que será de mayor utilidad.

Soluciones de dextrosa. Dado que la glucosa se metaboliza rápidamente a $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, la administración de soluciones de dextrosa es equivalente desde el punto de vista fisiológico a administrar agua destilada*. La principal indicación para utilizar dextrosa en agua es proporcionar agua libre para reemplazar las pérdidas insensibles o para corregir una hipernatremia debida a un déficit de agua. Se dispone de soluciones de dextrosa más concentradas (20% y 50%) que se utilizan para proporcionar calorías extra (1g de glucosa es igual a 4 kcal). La hiperglucemia es un riesgo potencial con estas soluciones, y se necesita una vigilancia estrecha.

Soluciones salinas. La mayoría de los pacientes hipovolémicos presentan depleción tanto de Na^+ como de agua. En esta situación se pueden utilizar soluciones salinas iso-

* El agua destilada no se puede administrar por vía intravenosa, porque producirá una hemólisis potencialmente fatal debido al movimiento del agua hacia el interior de los eritrocitos. Este problema se evita añadiendo un soluto con actividad osmótica, como la dextrosa.

tónicas hipotónicas o hipertónicas para corregir ambos déficit. El salino isotónico (0,9%) tiene una concentración de Na^+ de 154 meq/L, parecida a la del agua plasmática. La solución hipotónica (0,45%, concentración de Na^+ de 77 meq/L) es más diluida que el plasma, y cada litro se puede ver como compuesto de 550 mL de salino isotónico y 500 ml de agua libre. Por otro lado, el salino hipertónico (3%, concentración de Na^+ de 513 meq/L) es más concentrado que la del plasma, y cada litro puede contemplarse como conteniendo 1.000 mL de salino isotónico y 359 meq suplementarios de Na^+ .

La concentración plasmática de Na^+ se puede utilizar para ayudar a determinar cuál de las soluciones se debe administrar. Por ejemplo, el salino hipotónico (o dextrosa en salino con una tonicidad del 25% de la del plasma) contiene agua libre y debe administrarse a pacientes con hipernatremia, que tienen un mayor déficit de agua que de solutos. Por otro lado, los pacientes hipovolémicos con hiponatremia tienen un déficit de solutos mayor que el de agua y deben tratarse con un salino isotónico o hipertónico (véase Cap. 23). Si la concentración plasmática de Na^+ es normal, se puede administrar salino isotónico o hipotónico. Este último tiene la ventaja de contener agua libre, que puede reemplazar las pérdidas continuadas insensibles de agua.

Dextrosa en soluciones salinas. Las indicaciones de utilización de estas soluciones son las mismas que las de las soluciones salinas. La adición de glucosa proporciona una pequeña cantidad de calorías (la dextrosa al 5% es equivalente a 50 g/L de glucosa o 200 kcal/L).

Soluciones alcalinizantes. Las utilidades primarias de NaHCO_3 son los tratamientos de la acidosis metabólica o de la hiperpotasemia grave. El NaHCO_3 se administra habitualmente como una solución al 7,5% en ampollas de 50 ml, que contienen cada una 44 meq de Na^+ y 44 meq de HCO_3^- . Esto puede administrarse por vía intravenosa a lo largo de cinco minutos o añadirse a otra solución intravenosa. Sin embargo, no se debe añadir NaHCO_3 a soluciones que contienen calcio, como el lactato de Ringer, dado que Ca^{2+} y HCO_3^- pueden combinarse para formar la sal insoluble CaCO_3 .

Soluciones poliónicas. La solución de Ringer contiene concentraciones fisiológicas de K^+ y de Ca^{2+} además del NaCl . La solución de lactato de Ringer tiene una composición aún más próxima a la del líquido extracelular, ya que contiene 28 meq de lactato por litro, que se metaboliza rápidamente en el organismo a HCO_3^- . Aunque puedan parecer más fisiológicas, no existen pruebas de que estas soluciones presenten ventajas sobre el salino isotónico. Además, las soluciones de lactato de Ringer no deberían utilizarse en la acidosis láctica, dado que en este proceso está alterada la capacidad de convertir el lactato en HCO_3^- .

Cloruro potásico. El KCl está disponible en soluciones altamente concentradas, que contienen 2 meq/ml de K^+ . Cuando se utilizan para solucionar un déficit de K^+ , se pueden añadir entre 10 meq y 60 meq de K^+ (5 ml a 30 ml) a un litro de cualquiera de las soluciones antes descritas (véase Cap. 27). El K^+ nunca se debe administrar como un bolo intravenoso, dado que puede dar lugar a un aumento potencialmente fatal de la concentración plasmática de K^+ .

Tabla 14-6. Composición de las soluciones intravenosas de uso común^a (Continuación)

| Solución | Solutos | Concentraciones g/100 ml | Concentraciones iónicas, meq/L | | | | | |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|---|-----|
| | | | [Na ⁺] | [K ⁺] | [Ca ²⁺] | [Cl ⁻] | [HCO ₃ ⁻] Total mosmol/L | |
| Soluciones poliónicas Ringer | KCl | 0,03 | 147 | 4 | 5 | 156 | - | 309 |
| | KCl | 0,03 | 147 | 4 | 5 | 156 | - | 309 |
| | CaCl ₂ | 0,03 | - | - | - | - | - | - |
| Lactato de Ringer | NaCl | 0,60 | - | - | - | - | - | - |
| | KCl | 0,03 | - | - | - | - | - | - |
| | CaC ₂ | 0,02 | 130 | 4 | 3 | 109 | 28 ^c | 274 |
| | Na lactato | 0,31 | - | - | - | - | - | - |
| Cloruro potásico ^d | KCl | 14,85 | - | 2 | - | 2 | - | - |

^a Adaptado de A. Arieff, *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 2nd ed, Maxwell MH, Kleeman CR (eds), New York, McGraw-Hill, 1972.
^b La solución 0,9 M de NaHCO₃ está por lo general disponible en ampollas de 50 ml que contienen cada una 44 meq de Na⁺ y 44 meq de HCO₃⁻. Esta solución se puede infundir por vía intravenosa o añadirse a otras soluciones.

^c La solución de Lactato de Ringer contiene 28 meq/L de lactato, que se convierte en el organismo en HCO₃⁻.
^d La solución de KCl está disponible en ampollas de 20 ml a 50 ml, que se pueden añadir a otras soluciones para proporcionar K⁺. La concentración de K⁺ de esta solución es de 2 meq/ml.

Expansores de volumen plasmático. Dado que las sales de Na^+ cruzan libremente la pared capilar, la administración de soluciones salinas expande los volúmenes tanto intravascular como intersticial. Cuando se proporciona agua libre, como con las soluciones de dextrosa o salinas hipotónicas, existe también un aumento en el volumen intracelular, dado que dos tercios del agua libre penetran dentro de las células. Así, la dextrosa en agua expande el volumen extracelular solamente lo que lo hace un tercio de un volumen equivalente de salino isotónico, que está limitado al líquido extracelular. A diferencia de ello, la albúmina, las poligelatinas y los derivados del almidón están restringidos de forma primaria al espacio vascular y expanden de forma selectiva el volumen plasmático.

La albúmina, por ejemplo, está disponible como albúmina humana que se ha tratado con calor y filtración para eliminar el riesgo de infección (como la de la hepatitis o el VIH). Cuando se administra como una solución al 25% (25 g/dl), que es marcadamente hiperooncótica (la concentración normal de albúmina en plasma es de 4 a 5 g/dl), la albúmina aumenta la presión oncótica del plasma, extrayendo varias veces su volumen de líquido hacia el espacio vascular a partir del intersticio. La albúmina se puede administrar también como una solución al 5% en salino isotónico, que tiene un efecto parecido al de la administración de plasma.

Sangre. En los pacientes con anemia, en particular aquellos que tienen un sangrado activo, puede ser necesaria la administración de sangre para mantener el transporte de oxígeno hacia los tejidos. La sangre se administra por lo general como concentrados de hematíes, dado que el salino o la albúmina se pueden administrar en lugar del plasma, cuyos componentes (tales como las plaquetas y los factores de la coagulación) pueden utilizarse para otros fines.

¿Qué líquidos deberíamos utilizar? La composición de los líquidos de reemplazo adecuados varían de un paciente a otro. El tipo de líquido que se pierde, la concentración plasmática de K^+ , la osmolalidad del plasma y el equilibrio ácido-base deben tenerse en cuenta en su conjunto. Por ejemplo, se deberían utilizar soluciones relativamente hipotónicas en los pacientes hiperosmolales con hipernatremia o hiperglucemia, y en los pacientes hipoosmolales con hiponatremia deberían utilizarse soluciones isotónicas o hipertónicas. La única excepción a estas normas generales es que inicialmente se deberían administrar siempre salinos isotónicos a los pacientes con hipovolemia y compromiso hemodinámico (esto es, hipotensión o *shock*).

Cuando se calcula su osmolalidad efectiva, deben incluirse todos los solutos de una solución intravenosa, dado que *el potasio, el soluto intracelular primario, es tan osmóticamente activo como el sodio*. Así, un litro de salino isotónico es equivalente desde el punto de vista osmótico a un litro de salino hipotónico (concentración de Na^+ de 77 meq/L) al que se hayan añadido 77 meq de K^+ . La principal excepción es la glucosa, que se metaboliza rápidamente en el organismo a CO_2 y H_2O y por tanto es osmóticamente activa sólo de forma transitoria.

Un paciente con diabetes insípida que desarrolla hipernatremia por pérdida de agua se puede tratar únicamente con soluciones de dextrosa. A diferencia de esto, un paciente que haya perdido a la vez agua y solutos puede necesitar un tratamiento de reemplazo más complejo. Esto puede ilustrarse en el siguiente ejemplo.

Caso 14-3. Una mujer de 37 años de edad es vista después de varios días de diarrea intensa y escaso aporte oral de líquidos. Los hallazgos en el examen físico están de acuerdo con una depleción de volumen moderadamente grave. Los datos de laboratorio comprenden:

| | | | |
|----------------------------------|-------------|-----------------------------|------------|
| [Na ⁺] en plasma | = 142 meq/L | pH arterial | = 7,22 |
| [K ⁺] | = 3,7 meq/L | P _{CO₂} | = 20 mm HG |
| [Cl ⁻] | = 114 meq/L | [Na ⁺] en orina | = 4 meq/L |
| [HCO ₃ ⁻] | = 8 meq/L | | |

Comentario. Además de la depleción de volumen, esta paciente tiene una acidosis metabólica y una probable depleción de K⁺, dado que la concentración plasmática de K⁺ es entre normal y baja en presencia de acidosis. A la vista de la concentración normal de Na⁺ en plasma y de la osmolalidad, el líquido de reemplazo debería ser ligeramente hipotónico para proporcionar agua libre que reemplace las pérdidas de agua insensibles continuadas. Una solución intravenosa apropiada para esta paciente sería un litro de dextrosa en salino con una tonicidad de un cuarto de lo normal (concentración de Na⁺ = 38,5 meq/L), al cual se añadirían 44 meq de Na⁺ (en forma de NaHCO₃) y 40 meq de K⁺ (en forma de KCl). Esta solución contiene HCO₃⁻ y K⁺ para corregir la acidemia y la depleción de K⁺ y es ligeramente hipotónica con respecto al plasma, con una concentración de Na⁺ y de K⁺ de 122 meq/L.

La indicación primaria para la utilización de albúmina (u otras soluciones que contienen coloides) es en los estados en los que se pierden proteínas, tales como quemaduras u ocasionalmente el síndrome nefrótico³⁹. Aunque se han utilizado estas soluciones en el tratamiento del *shock* o de la hipovolemia grave, parecen ofrecer pocas o ninguna ventaja sobre las soluciones electrolíticas puras (véase más abajo).

La sangre puede ser necesaria además de los líquidos y los electrólitos si el paciente está sangrando o tiene una anemia marcada. La repleción de volumen con soluciones que no sean sangre expande el volumen plasmático y baja el hematócrito por dilución. Así, el grado de anemia puede estar enmascarado al ingreso y sólo manifestarse al reemplazar el volumen.

Una cuestión importante en los pacientes con una hipovolemia intensa debida a lesiones penetrantes en el tórax, es si se debe retrasar la resucitación con líquidos hasta realizar una intervención quirúrgica para controlar el sangrado. Los estudios en animales y algunos estudios en humanos sugieren un mejor pronóstico cuando se retrasa la resucitación^{40a-42}. El mecanismo propuesto es que la administración agresiva de líquidos podría, a través del aumento de la presión arterial, la dilución de los factores de coagulación y la producción de hipotermia, interrumpir la formación de un trombo y favorecer el sangrado. Este abordaje sólo se debería tener en cuenta si se puede llevar a cabo una rápida exploración quirúrgica⁴¹. En un estudio en humanos controlado en el que se mostró que existía un beneficio, el tiempo medio desde la lesión hasta la intervención fue de dos horas, resultados que no son fáciles de obtener en la mayoría de los casos⁴⁰.

Déficit de volumen

Habitualmente es difícil estimar el déficit de volumen en un paciente hipovolémico. Es útil conocer el peso normal del paciente, pero es frecuente que no se pueda obtener esta información. Si existe hiponatremia o hipernatremia, se pueden estimar los correspondientes déficit de Na^+ y de agua a partir de las siguientes fórmulas*:

$$\text{Déficit de Na}^+ \text{ (en meq)} = 0,6 \times \text{peso corporal magro (en kilogramos)} \\ \times (140 - [\text{Na}^+] \text{ plasmático})$$

$$\text{Déficit de agua (en litros)} = 0,5 \times \text{peso corporal magro (en kilogramos)} \times \left(\frac{[\text{Na}^+] \text{ plasmático}}{140} - 1 \right)$$

Sin embargo, estas fórmulas solamente estiman la cantidad de Na^+ en un paciente hiponatémico y el volumen de agua en un paciente hipernatémico que debería retenerse para volver la concentración plasmática de Na^+ al valor normal de 140 meq/L. Estas fórmulas ignoran cualquier déficit isoosmótico de líquidos que pudiera existir. Como ejemplo, la fórmula del déficit de agua es relativamente exacta para un paciente con diabetes insípida que solamente ha perdido agua, pero subestima el déficit en un paciente hipernatémico con diarrea y pérdidas insensibles aumentadas que ha perdido tanto Na^+ como agua. El líquido extracelular comprende normalmente cerca del 20% del peso corporal magro. La pérdida de este líquido da lugar a hemoconcentración y a un aumento en el hematócrito. Como resultado, se puede estimar el déficit extracelular a partir del cambio en el hematócrito (Hct), de acuerdo con una fórmula parecida a la del déficit de agua:

$$\text{Déficit de líquido extracelular} = 0,2 \times \text{peso corporal magro} \times \left(\frac{\text{Hct}}{\text{Hct normal}} - 1 \right)$$

Esta fórmula, sin embargo, sólo es útil si se conoce el hematócrito normal del paciente y si no se ha producido sangrado.

En resumen, el déficit de líquidos en un paciente hipovolémico no puede por lo general calcularse de forma precisa. Así, la adecuación de la repleción de volumen debe evaluarse a partir de los hallazgos en el examen físico y en los datos de laboratorio. A medida que se va llevando a cabo la expansión de volumen, el turgor cutáneo debería mejorar y deberían producirse aumentos en el peso corporal, la presión arterial (si se hubiera producido un descenso en la presión arterial), en la presión venosa, diuresis y concentración urinaria de Na^+ . Para los pacientes que empiezan con una baja concentración urinaria de Na^+ , se pueden utilizar mediciones seriadas de este parámetro como un índice del grado en el que se ha restaurado la normovolemia. Si la concentración urinaria de Na^+ permanece por debajo de 25 meq/L, el riñón está percibiendo una depleción de volumen persistente, y deben administrarse más líquidos**.

* Estas fórmulas se derivan en los capítulos 23 y 24. La fórmula para el déficit de Na^+ asume que el paciente tiene una hiponatremia verdadera, no una pseudohiponatremia debida a hiperglucemia o a hiperlipidemia (véase página 712).

** Esto excluye a los pacientes edematosos con insuficiencia cardíaca o cirrosis, en los que una baja concentración urinaria de Na^+ es una indicación de una depleción de volumen efectivo circulante, pero no de la necesidad de más líquidos.

Velocidad de reemplazo de volumen

Como ocurre en otros trastornos del agua y de los electrólitos, el objetivo inmediato del tratamiento en la hipovolemia es poner al paciente fuera de peligro. Con la excepción de los pacientes que tienen hipotensión, *shock* o alteraciones electrolíticas graves asociadas, es preferible una repleción *gradual*, dado que restaura la normovolemia a la vez que reduce al mínimo el riesgo de sobrecarga de volumen y edema pulmonar. La velocidad óptima de sustitución de líquidos es algo arbitraria. Un régimen que ha sido útil es la infusión de los líquidos de sustitución adecuados a un ritmo de 50 a 100 ml/h en exceso de la suma de la diuresis, pérdidas insensibles estimadas (aproximadamente 30-50 ml/h) y cualesquiera otras pérdidas que pudieran estar presentes (tales como diarrea o drenaje por sondas).

El objetivo del tratamiento no es administrar líquidos, sino inducir un balance positivo de los mismos. Supongamos que un paciente con una diarrea grave tiene pérdidas que promedian los 75 ml/h. Si se administran líquidos a la velocidad de 75 ml/h además de las pérdidas insensibles que se estimen, no existirá un balance positivo de líquidos y no se corregirá el estado de hipovolemia. Se puede producir un problema parecido con pérdidas continuadas en la diabetes insípida central, donde el volumen urinario puede exceder los 500 ml/h. En esta situación, la administración de ADH reducirá la diuresis y hará que sea más fácil conseguir la repleción del volumen (véase Cap. 24).

Shock hipovolémico

El *shock* hipovolémico se debe con mayor frecuencia a sangrado o a secuestros en un tercer espacio, aunque se puede producir un cuadro clínico parecido en cualquiera de las causas de verdadera depleción de volumen. Antes de discutir el tratamiento de este proceso, es importante revisar primero su fisiopatología^{17,43}. Tal y como se ha descrito antes, la progresiva depleción de volumen se asocia con grados crecientes de vasoconstricción mediada por la actividad simpática y por la angiotensina II. Esta respuesta mantiene inicialmente la presión sanguínea y las perfusiones cerebral y coronaria. Sin embargo, la combinación de un descenso inducido por la hipovolemia del gasto cardíaco y una vasoconstricción intensa da lugar a una marcada reducción en el flujo sanguíneo esplácnico, renal y musculocutáneo, que en última instancia puede conducir al desarrollo de isquemia tisular y acidosis láctica. La isquemia intensa puede también dar lugar a la liberación de contenidos intracelulares (tales como las enzimas de los lisosomas) hacia el sistema circulatorio y a la absorción de endotoxinas a partir del intestino.

Es importante un tratamiento precoz para impedir que un *shock* hipovolémico se haga irreversible. Como se muestra en la Figura 14-3 a, el *shock* hemorrágico experimental inducido en un perro se puede tratar con éxito si la sangre que se ha retirado se vuelve a reinfundir en el plazo de dos horas. Sin embargo, si la reinfusión de la sangre perdida se retrasa durante cuatro horas o más sólo se produce un aumento transitorio en la presión arterial (Fig. 14-3 b). En los humanos parece producirse un fenómeno parecido, aunque puede ser necesario un tiempo sustancialmente mayor de cuatro horas antes de que la repleción de volumen comience a ser inefectiva⁴⁴.

El *shock* irreversible parece asociarse con el almacenamiento de sangre en los capilares y en los tejidos, lo que da lugar a un mayor deterioro en la perfusión tisular^{44,45}. Varios factores pueden contribuir a esta parálisis vasomotora, que incluyen los siguientes:

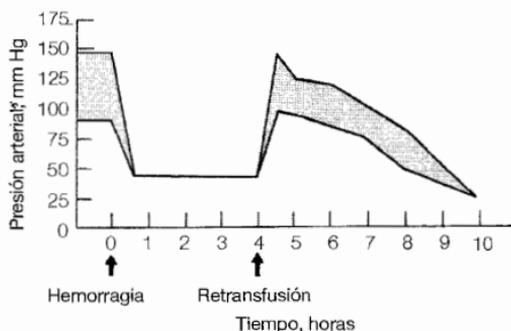
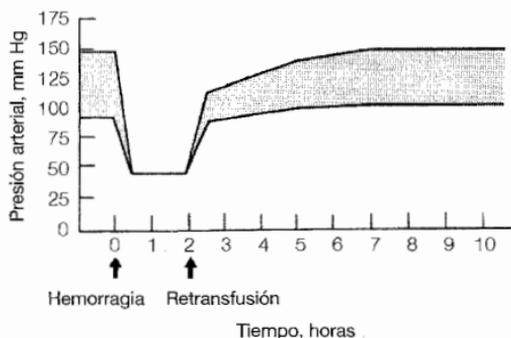


Figura 14-3. Reversibilidad del shock hemorrágico experimental en el perro. (a) Si la presión arterial media se reduce a 35-40 mm Hg durante menos de dos horas, la reinfusión de la sangre perdida restaurará una presión sanguínea normal. (b) Si el período de hipotensión se extiende a cuatro horas antes de devolver la sangre extraída, la mayoría de los perros fallecen en 24 horas a pesar de la retransfusión. (Tomado de Lilliehei RC, Dietzman RH, in Schwartz SI, Lilliehei RC, Shires GT, et al. (eds): Principles of Surgery. New York, McGraw-Hill, 1974, con permiso.)

- La hiperpolarización de las células musculares lisas de los vasos según la depleción de ATP conduce a la apertura de los canales de K^+ ATP-dependientes, que normalmente permanecen cerrados por el ATP⁴⁶. La hiperpolarización disminuye la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, y la consiguiente reducción en la concentración celular de Ca^{2+} puede dar lugar a vasodilatación. En los modelos experimentales de shock, la administración del gliburide, una sulfonilurea, que inhibe los canales del K^+ -ATP, dio lugar tanto a vasoconstricción como a elevación en la presión arterial sistémica⁴⁶. Continúa sin comprobarse si esta observación tiene aplicaciones clínicas.
- Taponamiento de capilares por neutrófilos circulantes activados⁴⁵.
- Deterioro en la regulación vasomotora inducida por la isquemia cerebral, que da lugar a una reversión del aumento inicial del tono simpático periférico⁴⁷.
- Mayor generación del vasodilatador óxido nítrico; en animales de experimentación, la falta de respuesta vascular del shock irreversible se puede solucionar administrando un inhibidor de la óxido nítrico-sintasa⁴⁸.
- Generación de radicales libres derivados del oxígeno dependientes del hierro⁴⁹. La resucitación de un conjugado de almidón y desferrioxamina que elimina radicales libres puede atenuar las alteraciones en el flujo sanguíneo microvascular.

De forma independiente al mecanismo, el efecto neto es que el líquido administrado queda secuestrado en la circulación capilar. La consiguiente elevación en la presión hidráulica capilar favorece el movimiento de líquidos fuera del espacio vascular y hacia

el intersticio^{43-45,47}. El aumento en la permeabilidad capilar puede contribuir también a este proceso, a medida que los productos tóxicos que se liberan de los tejidos lesionados o de la acumulación local de neutrófilos pueden ir dañando las paredes capilares⁴⁵.

Además del secuestro dentro de los capilares, se puede perder líquido hacia el interior de las células. La isquemia tisular disminuye la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ celular, y se reduce así el transporte activo de Na^+ fuera de las células. El consiguiente aumento en el Na^+ de la célula promueve la entrada osmótica de agua hacia el interior de las células⁴³. El efecto neto es una depleción de volumen plasmático más grave, hemoconcentración, aumento de la viscosidad y agregado de los eritrocitos, factores todos ellos que pueden deteriorar aún más la circulación capilar.

Con estos peligros potenciales en mente, se puede empezar un programa terapéutico racional. Los pacientes con *shock* deben tener cuidadosamente vigilada la tensión arterial, la presión venosa central (o preferiblemente la presión de enclavamiento capilar pulmonar), el pH arterial, el hematócrito, la diuresis y la situación mental. Además, debe instaurarse un tratamiento directo de la enfermedad subyacente: por ejemplo, la cirugía en el paciente que tiene un aneurisma roto de la aorta abdominal.

El objetivo inmediato del tratamiento en el *shock* hipovolémico es restaurar la perfusión tisular administrando líquidos. El uso de vasopresores tales como la dopamina o la noradrenalina no corregirá el déficit de volumen subyacente y puede intensificar el problema en la circulación capilar, al reducir aún más la perfusión tisular y predisponer hacia lesiones isquémicas⁵⁰.

¿Qué líquidos debemos administrar? La elección del líquido de reemplazo depende de la clase de líquidos que se hayan perdido. Los pacientes que están sangrando pueden necesitar la administración de grandes cantidades de sangre. La sangre se puede administrar más rápidamente bajo presión a través de varias vías intravenosas. Por lo general, no se debe elevar el hematócrito por encima de un 35%. No es necesario un nivel más elevado para el transporte de oxígeno, y además estas cifras pueden producir un aumento en la viscosidad sanguínea que puede conducir a estasis en la circulación capilar ya deteriorada. El papel de los líquidos de resucitación acelulares que transportan oxígeno cuando no se dispone de sangre sigue siendo incierto. En un estudio en el que se asignaron de forma aleatoria pacientes con un *shock* hemorrágico traumático para recibir una solución de hemoglobina entrecruzada con diáspirina o un suero salino, los pacientes que recibieron el sustituto de la sangre que transportaba oxígeno tuvieron una mortalidad significativamente *más elevada* a los dos y a los veintiocho días (46% frente a 17% a los 28 días)⁵¹.

La forma óptima de expansión de volumen diferente de la sangre es, en la mayoría de los casos, una solución de electrolitos tales como el salino, el isotónico, o el lactato de Ringer⁴³. Algunos médicos han favorecido el uso de soluciones que contienen coloides (tales como la albúmina, las poligelatinas o los derivados del almidón), afirmando que tienen dos ventajas: (1) una expansión del volumen plasmático más eficaz, dado que permanecen en el espacio vascular (a diferencia del salino, del que dos terceras partes entran dentro del intersticio), y (2) un menor riesgo de edema pulmonar, dado que el aumento en la presión oncótica del plasma favorece el movimiento de líquidos fuera del intersticio y hacia el interior del espacio vascular^{14,52}.

Sin embargo, varios estudios controlados *no han podido confirmar* ninguna de estas ventajas potenciales⁵³⁻⁵⁶, y una revisión de estudios de asignación aleatoria encontró que la resucitación con soluciones coloidales se asoció con un riesgo de mortalidad absoluto aumentado en un 4%⁵⁷. La albúmina y las soluciones de electrolitos son igual de eficaces para producir la repleción de volumen, aunque debe administrarse entre 2,5 y 3 veces más cantidad de suero salino a causa de su distribución extravascular⁵³. Esto, sin embargo, no es un efecto nocivo, dado que el salino sustituye el déficit de líquido intersticial inducido tanto por la pérdida de líquidos como por el movimiento de líquidos hacia el interior de las células.

Las soluciones que contienen coloides tampoco son más eficaces en cuanto a preservar la función pulmonar^{53,54,58}. En general, *la circulación pulmonar es menos sensible que la periférica a los cambios en la concentración de la albúmina del plasma*. Esta diferencia refleja la mayor permeabilidad normal para las proteínas de los capilares alveolares, que dan lugar a una concentración basal de proteínas más elevada y por tanto a una mayor presión oncótica en el intersticio^{59,60}. Cuando la concentración plasmática de albúmina disminuye, por ejemplo, por una hemodilución inducida por salino, habrá inicialmente una reducción paralela en la presión oncótica intersticial, dado que ahora cruzarán la pared capilar menos proteínas. El efecto neto es *mantener el balance entre las fuerzas de Starling y la resistencia relativa a la acumulación de líquido intersticial si no existe una hipoalbuminemia grave* (véase pág. 485)^{58,61}.

Así, la administración de suero salino en un paciente con *shock* tiene pocas probabilidades de producir un edema pulmonar, a menos que se produzca una elevación excesiva en la presión hidráulica capilar^{61,62}. La infusión de salino puede, sin embargo, inducir edema periférico, dado que los capilares subcutáneos y del músculo esquelético son menos permeables a las proteínas. Tienen por tanto una presión oncótica intersticial inicial más baja y una menor capacidad de protegerse frente al edema disminuyendo la acumulación de proteínas intersticiales⁶². Es importante apreciar que *el desarrollo de edema periférico no indica necesariamente que se deba interrumpir la administración de líquidos*, dado que puede ser el resultado de una hipoalbuminemia dilucional, incluso aunque persista una depleción de volumen plasmático⁶³.

En resumen, parece preferible administrar soluciones electrolíticas con respecto a las coloidales en el tratamiento de la hipovolemia grave^{53,55-57}, con la posible excepción de los pacientes que tienen una hipoalbuminemia subyacente⁵².

Además de la repleción de líquidos, se han utilizado los pantalones militares *antishock* en el tratamiento del *shock* hipovolémico. Pueden subir rápidamente la presión arterial sistémica aumentando la resistencia vascular (por compresión mecánica de las piernas) y por translocación de líquidos desde las extremidades inferiores hacia la circulación cardiopulmonar^{63,64}. Se debe evitar su uso prolongado, dado que pueden conducir al desarrollo de un síndrome compartimental isquémico o al deterioro retorno venoso^{17,64}.

Ritmo del reemplazo de líquidos. Se deberían administrar aproximadamente entre uno y dos litros de líquidos en la primera hora, en un intento de restaurar una perfusión tisular adecuada todo lo rápido que sea posible. Es imposible predecir cuál será el déficit total de líquidos en un paciente dado, en particular si continúa el sangrado o el secuestro hacia un tercer espacio. En consecuencia, los líquidos que se administren posteriormente se acom-

pañarán del control de la presión venosa central o preferiblemente de la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Los líquidos deberían administrarse al ritmo rápido inicial, en tanto que las presiones de llenado cardíaco y la presión arterial sistémica continúen bajas.

Acidosis láctica. La hipoperfusión tisular marcada del *shock* hipovolémico se asocia con frecuencia con acidosis láctica. El papel del HCO_3^- para elevar el pH extracelular en esta situación sigue siendo discutido. Existen pruebas de que el HCO_3^- exógeno puede alterar la utilización neta de lactatos, impidiendo o reduciendo así al mínimo la corrección de la acidemia⁶⁵. Otro problema potencial es que la medición del pH arterial puede no proporcionar una valoración exacta del pH a nivel tisular en esta situación, lo que haría necesaria la valoración de una muestra de sangre venosa mixta (véase pág. 598)⁶⁵.

PROBLEMAS

14-1. Una mujer de 75 años de edad ingresa en el hospital con un intenso dolor abdominal de comienzo brusco. Cuando se la examina, está agitada, sus extremidades están frías y sudorosas y su presión arterial es de 60/30. El abdomen está distendido con dolor difuso. Los resultados del estudio de laboratorio comprenden un hematócrito de un 53%. Una arteriografía muestra una oclusión completa de una de las ramas de la arteria mesentérica superior.

¿Cuál es la etiología del estado de *shock* en esta paciente?

¿Qué líquidos le administraría?

Antes de la cirugía, se administran un total de siete litros de líquidos para mantener la presión arterial. En este período, la paciente está virtualmente anúrica. En la cirugía, se eliminan 40 cm de íleo infartado. Seis horas después de la cirugía, la paciente está evolucionando bien cuando se observa un marcado aumento en la diuresis hasta casi 1.000 ml/h. La osmolalidad en orina es de 250 mosmol/kg; la concentración de Na^+ en orina es de 95 meq/L.

¿Cuál cree usted que es la causa de este aumento de la diuresis?

¿Cómo trataría a la paciente en esta ocasión?

14-2. Comparar los efectos de la pérdida de agua (debido a las mayores pérdidas insensibles o diabetes insípida) y la pérdida de un volumen similar de solución isotónica para el Na^+ (debido a diuréticos o diarrea) en el volumen extracelular o en la presión arterial.

14-3. ¿Cuál es el papel de las soluciones puras de dextrosa en el tratamiento del *shock* hipovolémico?

14-4. Una mujer de 75 años de edad desarrolla una depleción de volumen como resultado de la excesiva administración de diuréticos. Antes de la administración de los diuréticos, la paciente tenía un BUN normal y una creatinina plasmática normal. Después de una pérdida de seis kilogramos de peso a lo largo de diez días, existe un escaso turgor de la piel, y la presión venosa central es de 1 cm H_2O . Se obtienen los siguientes datos de laboratorio:

| | |
|----------------------------|-------------|
| BUN | = 208 mg/dl |
| [Creatinina] en plasma | = 5,7 mg/dl |
| [Na^+] en orina | = 5 meq/L |
| Diuresis | = 25 ml/h |
| Sedimento de orina | = normal |

Después de la administración de cinco litros de salino hipotónico a lo largo de dieciocho horas, la presión venosa central es de 3 cm H_2O , ha mejorado el turgor cutáneo y los resultados de los estudios repetidos de laboratorio son

| | |
|----------------------------|-------------|
| BUN | = 160 mg/dl |
| [Na^+] en orina | = 45 meq/L |
| Diuresis | = 80 ml/h |

¿Por qué han aumentado la diuresis y la concentración urinaria de Na^+ ?

¿Indica la presión venosa central repetida una depleción de volumen persistente?

¿Por qué permanece elevado el BUN a pesar de la repleción de volumen?

14-5. Un varón de 74 años de edad es ingresado desde una residencia con una historia de tres días de vómitos y diarrea recurrentes. Los resultados del examen físico están de acuerdo con una depleción de volumen. Los datos de laboratorio muestran:

[Na⁺] en plasma = 155 meq/L

[K⁺] = 3 meq/L

[Cl⁻] = 117 meq/L

[HCO₃⁻] = 25 meq/L

¿Qué solución intravenosa utilizaría para la terapia sustitutiva?

¿Con qué rapidez la administraría?

14-6. Una mujer de 72 años de edad es encontrada confusa en el suelo de su apartamento. No se puede obtener una historia, salvo el dato de que anteriormente era hipertensa. El examen físico revela una presión arterial de 110/70, escaso turgor de la piel y una presión venosa yugular estimada de menos de 5 cm H₂O. Se obtienen los siguientes datos de laboratorio:

BUN = 62 mg/dl

[Creatinina] en plasma = 1,8 mg/dl

[Na⁺] = 138 meq/L

[K⁺] = 3,1 meq/L

[Cl⁻] = 100 meq/L

[HCO₃⁻] = 29 meq/L

(a) ¿Es normal la presión arterial?

(b) ¿Podría ser debida la depleción de volumen de esta paciente a no sustituir pérdidas insensibles?

BIBLIOGRAFÍA

- Dirks JH, Cirksena WJ. Micropuncture study of the effect of various diuretics on sodium reabsorption by the proximal tubules of the dog. *J Clin Invest* 45:1875, 1966.
- Wilcox CS, Guzman NJ, Mitch WE, et al. Na⁺, K⁺, and BP homeostasis in man during furosemide: Effects of prazosin and captopril. *Kidney Int* 31:135, 1987.
- Maronde R, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L. Response of thiazide-induced hypokalemia to amiloride. *JAMA* 249:237, 1983.
- Coleman AJ, Arias M, Carter NW, et al. The mechanism of salt-wasting in chronic renal disease. *J Clin Invest* 45:1116, 1966.
- Danovitch GM, Bourgoignie JJ, Bricker NS. Reversibility of the "salt-losing" tendency of chronic renal failure. *N Engl J Med* 296:15, 1977.
- Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. Salt-losing nephropathy. Clinical presentation and mechanisms. *Am J Nephrol* 3:193, 1983.
- Strauss MB. Clinical and pathological aspects of cystic disease of the renal medulla: An analysis of eighteen cases. *Ann Intern Med* 57:373, 1962.
- Yeh BPY, Tomko DJ, Stacy WK, et al. Factors influencing sodium and water excretion in uremic man. *Kidney Int* 7:103, 1975.
- Bishop MC. Diuresis and renal functional recovery in chronic retention. *Br J Urol* 57:1, 1985.
- Howards SS. Post-obstructive diuresis: A misunderstood phenomenon. *J Urol* 110:537, 1973.
- Marples FJ, Knepper MA, Nielsen S. Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin-sensitive AQP-2 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 270:F657, 1996.
- Better OS. Impaired fluid and electrolyte balance in hot climates. *Kidney Int* 32(suppl 21):S-97, 1987.
- Daugirdas JT. Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. *Kidney Int* 39:233, 1991.
- Baskett PJF. ABC of major trauma. Management of hypovolaemic shock. *Br Med J* 300:1453, 1990.
- Freis ED, Stanton JR, Finnerty FA Jr, et al. The collapse produced by venous congestion of the extremities or by venesection following certain hypotensive agents. *J Clin Invest* 30:435, 1951.

16. Wagner HN Jr. The influence of autonomic vasoregulatory reflexes on the rate of sodium and water excretion in man. *J Clin Invest* 36:1319, 1957.
17. Weil MH, von Planta M, Rackow EC. Acute circulatory failure (shock), in Braunwald E (ed): *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1988.
18. Nerup J. Addison's disease. Clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 76:127, 1974.
19. Mange K, Matsuura D, Cizman B, et al. Language guiding therapy: The case of dehydration versus volume depletion. *Ann Intern Med* 127:848, 1997.
20. McGee S, Abernethy WB, Simel DL. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 281:1022, 1999.
21. Cohn JN. Blood pressure measurement in shock: Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 199:118, 1967.
22. Franch RH. Examination of the blood, urine, and extravascular fluids, including circulation time and venous pressure, in Hurst JW, Logue RB, Schlant RC, Wenger NK (eds): *The Heart Arteries and Veins*, 3d ed. New York, McGraw-Hill, 1974.
23. Cohn JN, Tristani FE, Khatri IM. Studies in clinical shock and hypotension. VI. Relationship between left and right ventricular function. *J Clin Invest* 48:2008, 1969.
24. Sherman RA, Eisinger RP. The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. *JAMA* 247:3121, 1982.
25. Kassirre JP, Schwartz WB. The response of normal man to selective depletion of hydrochloric acid: Factors in the genesis of persistent gastric alkalosis. *Am J Med* 40:10, 1966.
26. Besarab A, Brown RS, Rubin NT, et al. Reversible renal failure following bilateral renal artery occlusive disease: Clinical features, pathology, and the role of surgical revascularization. *JAMA* 235:2838, 1976.
27. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: A prospective study. *Ann Intern Med* 89:47, 1978.
28. Espinel CH, Gregory AW. Differential diagnosis of acute renal failure. *Clin Nephrol* 13:73, 1980.
29. Rose BD. *Pathophysiology of Renal Disease*, 2d ed. New York, McGraw-Hill, 1987, p. 82.
30. Levinsky NG, Davidson DG, Berliner RW. Effects of reduced glomerular filtration and urine concentration in presence of antidiuretic hormone. *J Clin Invest* 38:730, 1959.
31. Dossetor JB. Creatininemia versus uremia: The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia. *Ann Intern Med* 65:1287, 1966.
32. Dorhout Mees EJ. Relation between maximal urine concentration, maximal water reabsorption capacity, and mannitol clearance in patients with renal disease. *Br Med J* 1:1159, 1959.
33. Shiau Y-F, Feldman GM, Resnick MA, Coff PM. Stool electrolyte and osmolality measurements in the evaluation of diarrheal disorders. *Ann Intern Med* 102:773, 1985.
34. Nelson DC, McGrew WRG, Hoyumpa AM. Hypernatremia and lactulose therapy. *JAMA* 249:1295, 1983.
35. Popovtzer MM, Katz FH, Pinggera WF, et al. Hyperkalemia in salt-wasting nephropathy: Study of the mechanism. *Arch Intern Med* 132:203, 1973.
36. Gore SM, Fontaine O, Pierce NF. Impact of rice-based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhoea: Meta-analysis of 13 clinical studies. *Br Med J* 304:287, 1992.
37. Carpenter CCJ, Greenough WB, Pierce NF. Oral-rehydration therapy—The role of polymeric substrates. *N Engl J Med* 319:1346, 1988.
38. Alam NJ, Majumder RH, Fuchs GJ, and the CHOICE study group. Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolality in adults with cholera: A randomized double-blind clinical trial. *Lancet* 354:296, 1999.
39. Cureri PW, Luteran A, Burns I, et al, in Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Storer EH (eds): *Principles of Surgery*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1984.
40. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 331:1105, 1994.
41. Banerjee A, Jones R. Whither immediate fluid resuscitation? *Lancet* 344:1450, 1994.
42. Solomonov E, Hirsch M, Yahiya A, Krausz MM. The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. *Crit Care Med* 28:749, 2000.

43. Holcroft JW, Blaisdell FW. Shock: Causes and management of circulatory collapse, in Sabiston DC Jr (ed): *Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. Philadelphia, Saunders, 1986.
44. Zweifach BW, Fronck A. The interplay of central and peripheral factors in irreversible hemorrhagic shock. *Prog Cardiovasc Dis* 18:147, 1975.
45. Barroso-Aranda J, Schmid-Schonbein GW, Zweifach BW, Engler RL. Granulocytes and no-reflow phenomenon in irreversible hemorrhagic shock. *Circ Res* 63:437, 1988.
46. Landry DW, Oliver JA. The ATP-sensitive K^+ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 89:2071, 1992.
47. Koyama S, Aibiki M, Kanai K, et al. Role of central nervous system in renal nerve activity during prolonged hemorrhagic shock in dogs. *Am J Physiol* 254:R761, 1988.
48. Thiemermann C, Szabo C, Mitchell JA, Vane JR. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and haemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:267, 1993.
49. Bauer M, Feucht K, Ziegenfuss T, Marzi T. Attenuation of shock-induced hepatic microcirculatory disturbances by the use of a starch-deferoxamine conjugate for resuscitation. *Crit Care Med* 23:316, 1995.
50. Nordin AJ, Makisalo H, Hockerstedt KA. Failure of dobutamine to improve liver oxygenation during resuscitation with a crystalloid solution after experimental haemorrhagic shock. *Eur J Surg* 162:973, 1996.
51. Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, et al. Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: A randomized controlled efficacy trial. *JAMA* 282:1857, 1999.
52. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: A comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 11:839, 1983.
53. Virgilio RW, Rice CL, Smith DE, et al. Crystalloid vs. colloid resuscitation: Is one better? *Surgery* 85:129, 1979.
54. Weaver DM, Ledgerwood AM, Lucas CE, et al. Pulmonary effects of albumin resuscitation for severe hypovolemic shock. *Arch Surg* 113:387, 1978.
55. Moss GS, Lowe RJ, Jilek J, Levine HD. Colloid or crystalloid in the resuscitation of hemorrhagic shock: A controlled clinical trial. *Surgery* 89:434, 1981.
56. Erstad BL, Gales BJ, Rappaport WD. The use of albumin in clinical practice. *Arch Intern Med* 151:901, 1991.
57. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomised trials. *Br Med J* 316:961, 1998.
58. Holcroft JW, Trunkey DD. Extravascular lung water following hemorrhagic shock in the baboon: Comparison between resuscitation with Ringer's lactate and Plasmanate. *Ann Surg* 180:408, 1974.
59. Taylor AE. Capillary fluid filtration: Starling forces and lymph flow. *Circ Res* 49:557, 1981.
60. Murray JF. The lung and heart failure. *Hosp Pract* 20(4):55, 1985.
61. Gallagher TJ, Banner MJ, Barnes PA. Large volume crystalloid resuscitation does not increase extravascular lung water. *Anesth Analg* 64:623, 1985.
62. Zarins CK, Rice CL, Peters RM, Virgilio RW. Lymph and pulmonary response to isobaric reduction in plasma oncotic pressure in baboons. *Circ Res* 43:925, 1978.
63. Shine KI, Kuhn M, Young LS, Tillisch JH. Aspects of the management of shock. *Ann Intern Med* 93:723, 1980.
64. Kaback KR, Sanders AB, Meslin HW. MAST suit update. *JAMA* 252:2598, 1984.
65. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AD, et al. Assessing acid-base status in circulatory failure: Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 320:1312, 1989.

Uso clínico de los diuréticos

Los diuréticos figuran entre los fármacos que se utilizan con mayor frecuencia. Actúan de forma primaria disminuyendo la reabsorción de NaCl en diferentes puntos de la nefrona, y aumentan así las pérdidas urinarias de sodio y agua. Esta capacidad para inducir un balance negativo de líquidos ha hecho que los diuréticos sean útiles en el tratamiento de diferentes condiciones, en particular en los estados edematosos y la hipertensión. Este Capítulo revisará el mecanismo de acción de los diuréticos, el curso temporal de su acción, las complicaciones de los líquidos y electrólitos que se puedan producir, y una aproximación al paciente con edema refractario, con un énfasis particular en el problema que se puede producir en el paciente cirrótico. En el siguiente capítulo se presentará una discusión más completa de los diferentes estados edematosos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los diuréticos se dividen generalmente en tres grupos principales, que se distinguen por el punto en el que alteran la reabsorción de Na^+ : diuréticos de asa en la rama ascendente gruesa del asa de Henle; diuréticos del tipo de las tiazidas en el túbulo distal y en el segmento de conexión (quizás en el túbulo colector cortical próximo); y los diuréticos ahorradores de potasio en las células principales sensibles a la aldosterona del túbulo colector cortical (Tabla 15-1)^{1,2,3}.

Para apreciar cómo se produce esto, primero es necesario revisar los mecanismos generales por los que se reabsorbe el Na^+ . Como se describió en los capítulos 3 a 5, cada una de las células que transportan Na^+ contienen unas bombas del tipo Na^+/K^+ -ATPasa en la membrana basolateral⁴. Estas bombas llevan a cabo dos funciones principales: devuelven el Na^+ reabsorbido a la circulación sistémica, y mantienen la concentración celular de Na^+ a niveles relativamente bajos. Este último efecto es particularmente importante, dado que permite que el Na^+ que se filtra entre pasivamente en las células en un gradiente de concentración favorable. Este proceso debe estar mediado

por un portador transmembranoso o por un canal de Na^+ , dado que las partículas cargadas no pueden cruzar libremente la bicapa lipídica de la membrana celular. Cada uno de los segmentos nefronales principales tiene un mecanismo peculiar de entrada de Na^+ , y la capacidad de inhibir de forma específica este paso explica el segmento de las nefronas en el que actúan cada una de las diferentes clases de diuréticos³.

- La rama ascendente gruesa del asa del Henle tiene un cotransportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en la membrana luminal que es inhibida por los diuréticos de asa.
- El túbulo distal tiene un cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ en la membrana luminal que se inhibe por los diuréticos de tipo tiacídico.
- Las células principales en los túbulos colectores tienen canales de Na^+ en la membrana luminal que se inhiben directamente por la amilorida o el triamterene, e indirectamente por el antagonista de la aldosterona espironolactona.

El punto de acción en el interior de la nefrona es un determinante principal de la potencia diurética. La mayoría del Na^+ que se filtra se reabsorbe en el túbulo proximal (un 55%-60%) y en el asa de Henle (25%-35%; véase Tabla 8-3). Sería por tanto de esperar que un diurético de acción proximal, como la acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, pudiera inducir pérdidas relativamente grandes de Na^+ y H_2O . Sin embargo, esto no ocurre porque la mayoría del exceso de líquidos que pasa el túbulo proximal se puede reabsorber más distalmente, en particular en el asa de Henle. El transporte en este último segmento es sobre todo flujo-dependiente, varía directamente con la liberación de Cl^- (véase Fig. 4-3)^{5,6}.

Con los diuréticos de asa se produce un proceso parecido de compensación distal. El túbulo distal es capaz de aumentar su tasa de reabsorción, tal como lo demuestra la hipertrofia tubular y un aumento en la actividad $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ cuando se administran

Tabla 15-1. Características fisiológicas de los diuréticos de uso común

| Punto de acción | Transportador o canal inhibido | Porcentaje de Na^+ que se filtra y se excreta |
|--|--|--|
| Asa de Henle: | | |
| Furosemida | $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ transportador | Hasta 25 |
| Bumetanida | | |
| Ácido etacrínico | | |
| Túbulo distal y segmento conector | | |
| Tiazidas | $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ transportador | Hasta 3-5 |
| Clortalidona | | |
| Metolazona | | |
| Túbulo colector cortical | | |
| Espironolactona | Canal de Na^+ | Hasta 1-2 |
| Amilorida | | |
| Triamterene | | |

crónicamente diuréticos de asa⁷⁻¹⁰. Sin embargo, las capacidades de reabsorción de los túbulos distal y colector son relativamente limitadas, y en la mayoría de los casos no alteran en gran medida la respuesta natriurética a los diuréticos de asa².

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torsemida y ácido etacrínico) pueden dar lugar a la excreción de hasta un 20%-25% del Na⁺ filtrado cuando se administran a dosis máximas^{1,11}. Actúan en la parte medular y cortical del asa ascendente gruesa, que incluyen las células de la mácula densa que se encuentran al principio del túbulo distal. En cada uno de estos puntos, la entrada de Na⁺ está mediada de forma primaria por un transportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻ en la membrana luminal, que se activa cuando están ocupados los cuatro sitios (véase Cap. 4)^{1,3,6,12,13}. Los diuréticos de asa parecen competir por el punto del Cl⁻ en este transportador, y disminuyen así la reabsorción neta^{13,14}.

Los diuréticos de asa tienen efectos importantes sobre el manejo renal del Ca²⁺. La reabsorción de Ca²⁺ en el asa de Henle es sobre todo pasiva, y se lleva a cabo por el gradiente creado por el transporte de NaCl (véase pág. 92)^{15,16}. Como resultado, la inhibición de la reabsorción de NaCl da lugar a una reducción paralela en la reabsorción de Ca²⁺ y aumenta así su excreción. El efecto es clínicamente importante, dado que favorecer las pérdidas urinarias de Ca²⁺ con salino y un diurético de asa sigue siendo la base del tratamiento de los pacientes con hipercalcemia¹⁷.

Una preocupación potencial es que la respuesta calciúrica puede dar lugar a la producción de cálculos renales y/o nefrocalcinosis. Estas complicaciones se han producido sobre todo en niños prematuros, en los que un diurético de asa puede inducir una elevación de más de diez veces en la excreción de Ca²⁺^{18,19}.

Diuréticos tiazídicos

Los diuréticos de tipo tiazídico inhiben primariamente el transporte de NaCl en el túbulo distal^{1,2,3,20,21}, el segmento de conexión situado al final del túbulo distal²², y probablemente la primera parte del túbulo colector cortical (aunque este hallazgo es discutido)^{23,24}. Estos segmentos reabsorben normalmente una menor parte de la carga filtrada de lo que lo hace el asa de Henle; como resultado, los diuréticos tiazídicos tienen menos potencia y, cuando se dan a dosis máxima, inhiben la reabsorción como máximo de un 3%-5% del Na⁺ filtrado^{1,2}. Además, la diuresis neta puede estar parcialmente limitada por una mayor reabsorción en el túbulo colector cortical^{8,25}. Estas respuestas hacen que las tiazidas sean menos útiles en el tratamiento de los estados edematosos, aunque no constituyen un problema en la hipertensión no complicada, donde una pérdida acusada de líquidos no es necesaria ni deseable.

La entrada de Na⁺ sensible a tiazidas en la nefrona distal está mediada por el *cotransportador Na⁺-Cl⁻ neutro*. Tanto un cotransportador Na⁺-Cl⁻²⁷⁻²⁹ y, en un menor grado, intercambiadores paralelos Na⁺-H⁺ y Cl-HCO₃⁻ son responsables de la reabsorción de NaCl en estos puntos (véase pág. 145)^{22,26}.

Las tiazidas inhiben la reabsorción de NaCl en estos segmentos compitiendo por el punto del Cl⁻ en el cotransportador Na⁺-Cl^{-30*}. Algunos de estos fármacos (la clorotiazida, pero no la bendroflumetazida, por ejemplo) también alteran de una forma ligera el transporte de Na⁺ en el túbulo proximal, debido en parte a la inhibición parcial de la anhidrasa carbónica^{21,31}. Sin embargo, esto no suele contribuir a la diuresis neta, dado que el exceso de líquidos que se hace salir del túbulo proximal es reabsorbido en el asa de Henle²¹.

Al igual que los diuréticos de asa, las tiazidas pueden también afectar de manera importante el manejo del Ca²⁺³². El túbulo distal es el punto principal de reabsorción activa de Ca²⁺ en la nefrona, un efecto que es independiente del transporte de Na⁺¹⁵. Aunque las tiazidas inhiben la reabsorción de Na⁺ en este segmento, también son capaces en el mismo momento de *aumentar la reabsorción de Ca²⁺*³³. Parece producirse una respuesta parecida en el túbulo colector cortical, dado que la amilorida, un diurético ahorrador de K⁺, puede favorecer también la reabsorción de Ca²⁺³³. El descenso en la excreción de Ca²⁺ puede ser útil en el tratamiento de los cálculos renales recidivantes debidos a hipercalemiuria³⁴; esta respuesta está mediada por las alteraciones inducidas por los diuréticos en los potenciales eléctricos y la composición intracelular (véase pág. 92)³⁵.

Diuréticos ahorradores de potasio

Los tres principales diuréticos ahorradores de K⁺ (amiloride, espironolactona y triamterene) actúan en las células principales del túbulo colector cortical (y posiblemente en el túbulo colector papilar o de la parte interna de la médula)^{1,3,36,37}. La entrada de Na⁺ en estos segmentos se produce a través de *canales de Na⁺* sensibles a la aldosterona, y no mediados por transportadores^{38,39}. La reabsorción del Na⁺ catiónico sin un anión crea un gradiente eléctrico negativo luminal, que entonces favorece la secreción de K⁺ (a través de canales selectivos de K⁺) y de H⁺. Así, la inhibición de la reabsorción de Na⁺ en este punto puede dar lugar a una hiperpotasemia y a una acidosis metabólica como resultado de las reducciones simultáneas en la excreción de K⁺ y de H⁺^{1,2}.

Estos fármacos actúan disminuyendo el número de canales de Na⁺ abiertos, la amilorida y el triamterene de forma directa y la espironolactona inhibiendo de forma competitiva el efecto de la aldosterona^{36,37}. Otro catión, el antibiótico trimetoprim, puede también actuar como un diurético ahorrador de K⁺ cuando se administra a dosis muy elevadas en pacientes con sida⁴⁰ y de forma ocasional cuando se administra a dosis convencionales⁴¹.

Los diuréticos ahorradores de K⁺ tienen una actividad natriurética relativamente débil, ya que dan lugar a una excreción máxima de solamente un 1%-2% del Na⁺ filtrado¹. Así, se usan sobre todo en combinación con un diurético de asa o una tiazida, bien para disminuir el grado de pérdida de K⁺ o para aumentar la diuresis neta en pacientes con edema refractario^{1,2}. Además, la espironolactona tiene el sorprendente efecto de ser particularmente potente en pacientes con cirrosis y ascitis (ver «Edema refractario», más adelante).

* Los diuréticos de asa son en general ineficaces en este segmento, aunque la furosemida puede tener un pequeño efecto inhibitorio²⁰.

Un uso adicional de la amilorida se ha demostrado en pacientes con poliuria y polidipsia debida a una diabetes insípida nefrogénica inducida por litio (véase Cap. 24). La resistencia a la hormona anti-diurética (ADH) en esta enfermedad parece ser el resultado de la acumulación de litio en las células del túbulo colector por movimientos a través de los canales de Na^+ en la membrana luminal. Se ha demostrado que bloquear estos canales con amilorida revierte parcialmente e incluso puede evitar el defecto de concentración, presumiblemente disminuyendo la entrada de litio dentro de las células tubulares⁴².

La amilorida es por lo general el diurético mejor tolerado de esta clase. Puede darse una sola vez al día y se asocia con pocos efectos secundarios que no sean hiperpotasemia. En comparación con ello, el triamterene es una potencial nefrotoxina⁴³, que posiblemente da a cristaluria y formación de cilindros (en hasta la mitad de los pacientes⁴⁴), y raramente a cálculos de triamterene⁴⁵ o a un fracaso renal agudo debido al depósito intratubular de cristales o al uso simultáneo de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo^{46,47}.

Se estima, por ejemplo, que el triamterene es el responsable de aproximadamente uno de cada 200 a 250 cálculos⁴⁵. Estos cálculos, que tienen más probabilidades de desarrollarse en pacientes con una historia previa de cálculos renales, son débilmente radiopacos; su formación es pH-independiente, y por lo general contienen algo de oxalato de calcio (aunque también se pueden formar cálculos puros de triamterene)^{46,48}.

Acetazolamida

La acetazolamida inhibe la actividad de la anhidrasa carbónica, que tiene una importante función en la reabsorción proximal de HCO_3^- , Na^+ , y Cl^- (véase pág. 335). Como resultado, este agente da lugar a pérdidas tanto de NaCl como de NaHCO_3 ^{49,50}. Sin embargo, la diuresis neta es relativamente modesta por dos razones: (1) la mayoría del exceso de líquido que sale del túbulo proximal es recuperada en segmentos más distales, en particular el asa de Henle; y (2) la acción diurética se atenúa progresivamente por la acidosis metabólica que resulta de la pérdida de HCO_3^- en la orina. La principal indicación para el uso de acetazolamida como diurético es para los pacientes edematosos con alcalosis metabólica, en los que el exceso de HCO_3^- en la orina tiende a restaurar el equilibrio ácido-base⁵⁰.

Manitol

El manitol es un polisacárido no reabsorbible que actúa como un diurético osmótico, inhibiendo la reabsorción de Na^+ y de agua en el túbulo proximal y, sobre todo, en el asa de Henle^{51,52}. A diferencia de otros diuréticos, el manitol produce una relativa diuresis acuosa en la que se pierde agua en exceso de Na^+ y de K^+ ⁵⁷.

El principal uso clínico del manitol como diurético es en las fases tempranas de la insuficiencia renal aguda oligúrica postisquémica, en un intento de prevenir la progresión hacia una necrosis tubular aguda^{53,54}. Es dudoso el beneficio de este método. El manitol no se utiliza en general en los estados edematosos, dado que la retención inicial del manitol hipertónico puede inducir una mayor expansión de volumen, lo cual puede precipitar un edema de pulmón en una insuficiencia cardíaca.

El manitol puede también producir un aumento clínicamente importante en la osmolaridad plasmática por dos mecanismos distintos. En primer lugar, la diuresis preferencial de agua inducida por la administración repetida de manitol puede, si las pérdidas no se reemplazan, dar lugar a un déficit de agua y a hipernatremia⁵⁶. En segundo lugar, el manitol hipertónico puede retenerse en pacientes con fallo renal, aumentando directamente la osmolaridad del plasma. En esta situación, el movimiento de agua fuera de las células y a favor de un gradiente osmótico hará descender por dilución la concentración plasmática de Na^+ ^{56,57}. Esta es una situación que es importante reconocer, dado que el tratamiento debe estar dirigido hacia la hiperosmolalidad, y no hacia la hiponatremia (véase pág. 668).

EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA DIURESIS

La eficacia de un diurético está en relación con varios factores, que incluyen su punto de acción, la duración de la acción y la ingesta de Na^+ de la dieta. La importancia de estos dos últimos factores se ilustra en la Figura 15-1, que muestra el efecto de un diurético de asa de acción corta (furosemida) sobre el patrón de excreción diaria de Na^+ ^{58,59}. Como se espera, se observa una natriuresis significativa durante el período de seis horas durante el cual actúa el diurético. Sin embargo, la excreción de Na^+ descende hasta niveles muy bajos durante las restantes 18 horas del día, porque la depleción de volumen asociada da lugar a la activación de los mecanismos retenedores de Na^+ .

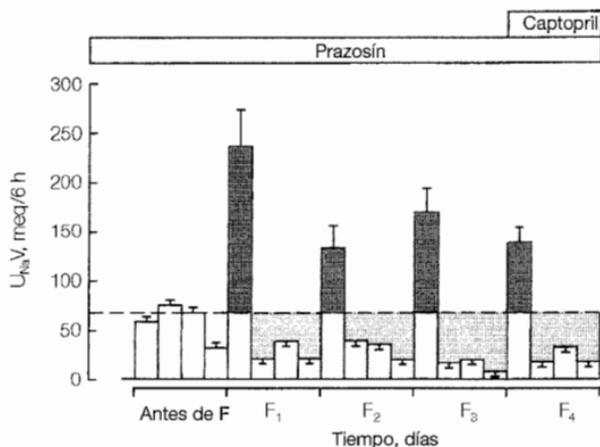


Figura 15-1. Valor cada seis horas de las tasas de excreción de Na^+ en sujetos normales que ingirieron 270 meq de Na^+ cada día después de recibir 40 mg de furosemida. La línea horizontal de trazos representa el nivel de ingesta de Na^+ , que en el período control es aproximadamente igual a la tasa de excreción de Na^+ . Esta última subió de forma marcada después del diurético, pero cayó por debajo de los niveles control (áreas sombreadas) una vez que se disipó el efecto diurético. El resultado final es que no hay diuresis neta al final del día. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con captopril y el efecto de la norepinefrina con el bloqueador α_1 -adrenérgico prazosín no alteró esta respuesta. (Tomado de Wilco CS, Guzmán NJ, Mitch WE, y cols., *Kiney Int* 31:135, 1987. Reproducido con autorización de Kiney International.)

El resultado neto en estos pacientes que reciben una dieta con mucho Na^+ (270 meq/día) es que *no existe pérdida neta de Na^+* . En esta situación, deben estar presentes uno o más de los siguientes cambios para inducir un balance negativo de Na^+ .

- El paciente puede recibir una dieta hiposódica, minimizando así el grado de retención de Na^+ una vez que el diurético ha dejado de actuar⁵⁹. Este es el método preferente, dado que también puede limitar las pérdidas concurrentes de K^+ (véase más abajo)⁶⁰.
- Se puede dar el diurético dos veces al día.
- Se puede aumentar la dosis del diurético, aunque la diuresis inicial de mayor volumen puede inducir una hipovolemia sintomática.

Varios factores contribuyen a la antinatriuresis compensatoria que sigue a la institución del tratamiento con diuréticos⁶¹. La pérdida inicial de líquidos da lugar a la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona; la angiotensina II, la aldosterona y la norepinefrina pueden todas ellas promover la reabsorción tubular de Na^+ (véase Caps. 2 y 6)⁶²⁻⁶⁴. Sin embargo, el bloqueo de estas dos vías con prazosín (un bloqueador α_1 -adrenérgico y captopril (un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina) no impide la retención secundaria renal de Na^+ (Fig. 15-1). En esta situación, en la que ambas hormonas vasoconstrictoras están inhibidas, *existe un descenso medio de 13 mm Hg en la presión sanguínea sistémica*⁵⁸. La hipotensión, en ausencia de activación neurohumoral, promueve directamente la retención de Na^+ a través del fenómeno de natriuresis por presión (véase pág. 272)⁶⁴.

Estas observaciones permiten una comprensión más completa de las acciones reguladoras del volumen de la angiotensina II y la norepinefrina. En presencia de depleción de volumen, los efectos combinados vasoconstrictores y de retención de Na^+ de estas hormonas resultan a la vez en un mantenimiento de la presión sanguínea sistémica y en un descenso adecuado en la excreción de Na^+ . Por otro lado, si no existiera estimulación de la reabsorción de Na^+ , entonces la normotensión persistente, a través de la natriuresis por presión, promovería una pérdida adicional de Na^+ y la exacerbación del estado de hipovolemia.

Restablecimiento del estado de equilibrio

Incluso si se produce una diuresis neta, la respuesta es corta, dado que *se establece rápidamente un nuevo estado de equilibrio, en el que la ingesta de Na^+ y la eliminación son de nuevo equivalentes*, pero el volumen extracelular ha disminuido debido al período inicial del balance negativo de Na^+ . En esta situación, las pérdidas de Na^+ inducidas por el diurético están equilibradas, como en la Figura 15-1, por varios factores⁶⁵:

- Aumentos en la reabsorción tubular de mediación neurohumoral en puntos no sensibles a los diuréticos, tales como el túbulo proximal (angiotensina II y en menor grado la norepinefrina) y los túbulos colectores (aldosterona)^{61,62}.
- Aumentos mediados por flujo de la reabsorción tubular distal al punto de acción del diurético, a medida que se favorece la liberación distal de Na^+ ^{2,10}. Como se

mencionó antes, la administración de un diurético de asa da lugar a la hipertrofia y a un aumento en la actividad $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ tanto en los túbulos colectores como en los distales⁷⁻⁹. Por otro lado, un diurético tiazídico actúa en el túbulo distal y las adaptaciones más distales están limitadas a las células que reabsorben Na^+ en los túbulos colectores^{8,25}.

- La disminución en la entrada del diurético hacia la orina puede también contribuir en fases más tardías si se deteriora la perfusión renal⁶⁷.

La consecución y el mantenimiento del nuevo estado de equilibrio necesita que tanto *la dosis de diuréticos como la ingesta de Na^+ sean relativamente constantes*. Esta limitación en la diuresis neta es fisiológicamente adecuada, dado que llegaría eventualmente a producirse una progresiva depleción de volumen y un *shock* si la excreción urinaria de Na^+ fuera persistentemente mayor que la ingesta. Sin embargo, lo que por lo general no se aprecia es con qué rapidez se restablece el estado de equilibrio. La Figura 15-2 ilustra la respuesta de tres sujetos normales con una ingesta constante de Na^+ y de K^+ a la administración de 100 mg diarios de hidroclorotiazida, una dosis inicial relativamente elevada⁶⁸. Como se puede ver, *sólo se pierde Na^+ durante tres días y K^+ entre seis y nueve días*; después de este período, la ingesta y la eliminación de estos iones son de nuevo similares. En estados edematosos tales como la cirrosis y la insuficiencia cardíaca se produce también un curso parecido en el que existe una diuresis neta limitada. En la insuficiencia cardíaca, por ejemplo, la reducción inducida por diuréticos sobre las presiones de llenado cardíaco dan lugar a un descenso en el gasto cardíaco y a una activación del sistema renina-angiotensina⁶⁹.

Estos hallazgos tienen una gran importancia clínica. En tanto que la dosis y la ingesta de sal en la dieta son estables, *todas las complicaciones de líquidos y electrolitos que se asocian con el tratamiento diurético se producen en las primeras dos a tres semanas de administración del fármaco*. Supongamos, por ejemplo, que se administran 25 mg de hidroclorotiazida en cada día a un paciente con hipertensión esencial. A las tres semanas, la presión arterial ha caído hasta el nivel que nos fijamos como objetivo, y las concentraciones en sangre de nitrógeno uréico (BUN) y creatinina plasmática, Na^+ y K^+ permanecen dentro de los límites normales. En esta situación, es poco probable que se produzcan una hipopotasemia o hiponatremia tardías, y no son necesarios análisis repetidos de sangre en cada visita a menos que se hayan añadido problemas nuevos, tales como vómitos o diarrea.

Como ejemplo, la valoración secuencial de pacientes con hipertensión ha mostrado que todos los descensos en las concentraciones plasmáticas de K^+ tras el tratamiento con un diurético tiazídico se producen en las primeras dos a cuatro semanas, con una posterior estabilización en el nuevo nivel⁷⁰. Se aplican consideraciones similares a la utilización de un diurético ahorrador de potasio para corregir la hipopotasemia inducida por tiazidas; la concentración plasmática de K^+ aumenta durante las dos a tres primeras semanas y permanece después relativamente constante⁷¹.

Existe otra correlación clínica de estas respuestas contrarregulatorias. Asumiendo que no existe limitación en la absorción del fármaco y que la dosis del fármaco es constante, *la máxima diuresis se producirá con la primera dosis del diurético*. Tan pronto como se produce la pérdida de líquidos, la activación de los mecanismos retenedores

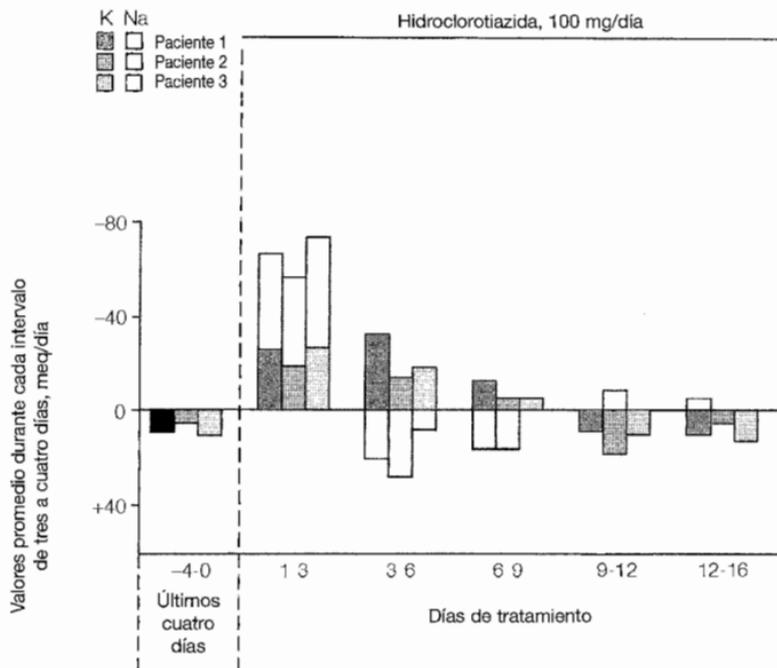


Figura 15-2. Balance de sodio y de potasio en tres pacientes no edematosos tratados con 100 mg diarios de hidroclorotiazida. Los datos para cada paciente reflejan el balance promedio de cada período de tres o cuatro días. Se observa pérdida neta de Na^+ solamente tres días y de K^+ entre seis y nueve días antes de que se restablezca un nuevo estado de equilibrio. (Adaptado de Maronde RF, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L, JAMA 249:237, 1983. Copyright 1983, American Medical Association.)

de Na^+ limita la respuesta a la segunda dosis. Este concepto lo ilustran los hallazgos en la Figura 15-3; se trataron pacientes con una insuficiencia renal crónica estable bolos intravenosos o con una infusión constante de bumetanida⁷². La respuesta al segundo bolo fue aproximadamente un tercio inferior que la de la primera dosis, a la vez que se produjo una natriuresis con un descenso gradual con la infusión constante.

La secuencia es algo diferente en los pacientes que están considerablemente expandidos de volumen como resultado de la retención renal de sodio. En esta situación, el sistema renina-angiotensina está suprimido y no se activará por la pérdida inicial de Na^+ , dado que persiste la hipervolemia. Así, la segunda y posteriores dosis pueden producir una natriuresis tan grande como la de la dosis original hasta que se haya eliminado la mayoría del exceso de fluidos. Sin embargo, incluso en esta situación la primera dosis sigue representando la máxima respuesta que se podrá producir.

COMPLICACIONES DE LOS LÍQUIDOS Y LOS ELECTRÓLITOS

Una revisión de los efectos secundarios tóxicos e idiosincrásicos que pueden estar inducidos por los diferentes diuréticos está más allá de la perspectiva de esta discusión. Sin

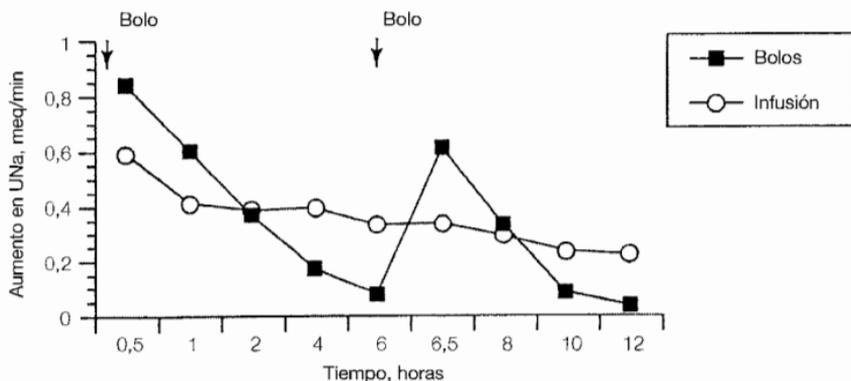


Figura 15-3. Máximo aumento en la excreción urinaria de sodio (U_{Na}) después de una primera dosis tras un bolo intravenoso o una infusión de bumetanida en pacientes con una insuficiencia renal crónica estable. Con un bolo intravenoso (cuadrados negros), la respuesta natriurética pico a la segunda dosis es un 25% inferior a la de la primera. Con una infusión intravenosa continua (círculos abiertos), la natriuresis descende gradualmente a lo largo del período de doce horas. La infusión produjo una natriuresis global mayor, dado que se mantuvo una tasa óptima de excreción del diurético. (*Adaptado de Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, y cols, Ann Intern Med 115:360, 1991, utilizado con autorización.*)

embargo, es importante comprender la patogénesis y la frecuencia de las principales alteraciones hidroelectrolíticas que pueden tener lugar (Tabla 15-2).

Depleción de volumen

Aunque la duración de la pérdida de Na⁺ es limitada, algunos pacientes tienen una respuesta diurética inicial relativamente cuantiosa y desarrollan una auténtica depleción de volumen. Este problema se puede ver en pacientes con hipertensión y también en aquellos con un edema leve que comienzan un tratamiento diario con diuréticos, que se continúa incluso después de que haya desaparecido el edema. En esta situación se pueden desarrollar síntomas que comprenden debilidad, malestar, calambres musculares e hipotensión postural.

Tabla 15-2. Complicaciones de líquidos y electrolitos de la terapia con diuréticos

Depleción de volumen

Uremia

Hipopotasemia

Alcalosis metabólica

Hiperpotasemia y acidosis metabólica con los diuréticos ahorradores de K⁺

Hiponatremia, en especial con las tiazidas

Hiperuricemia

Hipomagnesemia

La depleción de volumen circulante eficaz puede también desarrollarse en pacientes que siguen teniendo edemas. Aunque persiste la sobrecarga de líquidos, puede existir una suficiente reducción en las presiones de llenado intracardiaco y en el gasto cardiaco como para producir una reducción clínicamente importante de la perfusión tisular (véase las secciones de tratamiento de insuficiencia cardiaca y de la cirrosis en el siguiente capítulo).

Azotemia

Una reducción en el volumen circulante efectivo que se asocie a un tratamiento con diuréticos puede también disminuir la perfusión renal y de forma secundaria el filtrado glomerular. Este problema, que se manifiesta por elevaciones en el BUN y en la concentración de creatinina plasmática, se llama *azotemia prerrenal*, dado que el defecto está en la perfusión renal y no en la función renal, y existe un mayor aumento en el BUN que en la concentración de creatinina plasmática (véase pág. 92)⁷³.

El aumento en la reabsorción pasiva de urea, que sigue a los aumentos en la reabsorción de Na^+ inducidos por la hipovolemia, tienen un papel importante en la elevación más pronunciada del BUN. Además, hasta un tercio del aumento en el BUN puede reflejar una mayor producción de urea; es posible, por ejemplo, que la reducción de la perfusión del músculo esquelético dé lugar a una mayor proteólisis local⁷⁴. Los aminoácidos que se liberan son entonces convertidos en urea por el hígado.

Hipocalcemia y uso de diuréticos en la hipertensión

Los diuréticos de asa y las tiazidas tienden a aumentar las pérdidas urinarias de K^+ ^{1,2,75} y a menudo dan lugar al desarrollo de hipocalcemia. Por ejemplo, la administración de 50 mg diarios de hidroclorotiazida para tratar la hipertensión se asocia con una reducción media en la concentración plasmática de K^+ de 0,4-0,6 meq/L, cayendo aproximadamente un 15% de los pacientes hasta un nivel igual o inferior a 3,5 meq/L^{70,76}. El grado de pérdida de potasio es aún mayor con 50 mg de clortalidona, de acción más prolongada; en esta situación, el descenso medio en la concentración plasmática de K^+ es de 0,8 meq/L a 0,9 meq/L⁷⁶.

Dos factores parecen ser los responsables de la pérdida de potasio urinario en esta situación: una mayor liberación de Na^+ y de H_2O al punto secretorio distal, como resultado de la inhibición de la reabsorción en los segmentos más proximales, y una mayor secreción de aldosterona, como resultado tanto de la enfermedad subyacente (insuficiencia cardiaca o cirrosis) como de la inducción de depleción de volumen^{2,75}.

El significado clínico de la hipocalcemia leve (concentración plasmática de K^+ entre 3,0 meq/L y 3,5 meq/L) sigue siendo controvertido, en particular en el tratamiento de los pacientes con hipertensión esencial⁷⁷. Algunos médicos han argumentado que la depleción leve de K^+ es por lo general una situación benigna y que no se necesita un tratamiento corrector si no existen síntomas. Aunque esto parece ser generalmente cierto, algunos pacientes parecen estar en riesgo. Como ejemplo, los resultados del estudio de

intervención sobre factores de riesgo múltiples (MRFIT) y otros estudios sugieren que el tratamiento antihipertensivo en algunos pacientes seleccionados puede asociarse con un aumento en la incidencia de muerte súbita (Fig. 15-4)⁷⁸⁻⁸⁰.

El mecanismo por el que los diuréticos pueden aumentar el riesgo coronario es incierto. Estos agentes producen diversas alteraciones metabólicas que pueden contribuir a este problema, que incluyen la hipocalcemia, hipomagnesemia (véase más abajo), hiperlipidemia e hiperglucemia⁸¹⁻⁸³. El posible papel de cualquiera de estos factores es, por supuesto, difícil de probar. En algunos estudios se ha demostrado que la hipopotasemia se asocia con una mayor incidencia de arritmias ventriculares⁸⁴. En una publicación procedente del estudio Framingham, se observó una asociación entre la hipopotasemia y los extrasístoles ventriculares complejos o frecuentes ((30/h)⁸⁵. Se estimó que el ritmo de estas arritmias aumentaba un 27 % por cada reducción de 0,5 meq/L en la concentración plasmática de potasio.

En estado basal, el desarrollo de arritmias ventriculares puede no presentarse hasta que la concentración plasmática de K^+ descienda hasta o por debajo de 3,0 meq/L⁷⁶. Sin embargo, una hipocalcemia leve puede hacerse grave durante una respuesta de estrés, lo que hace descender la concentración plasmática de K^+ , por ejemplo, desde 3,3 meq/L hasta por debajo de 2,8 meq/L en algunos pacientes (véase Fig. 12-3). Esta respuesta parece estar mediada por la epinefrina, que deriva K^+ dentro de las células por una activación de los receptores (β_2 -adrenérgicos)⁸⁶.

Estas observaciones sugieren la siguiente situación: la isquemia coronaria conduce a la liberación de epinefrina, que exacerba una hipocalcemia preexistente inducida por diuréticos. La combinación de isquemia coronaria y una marcada reducción en la concentración plasmática de K^+ facilita entonces el desarrollo de arritmias ventriculares

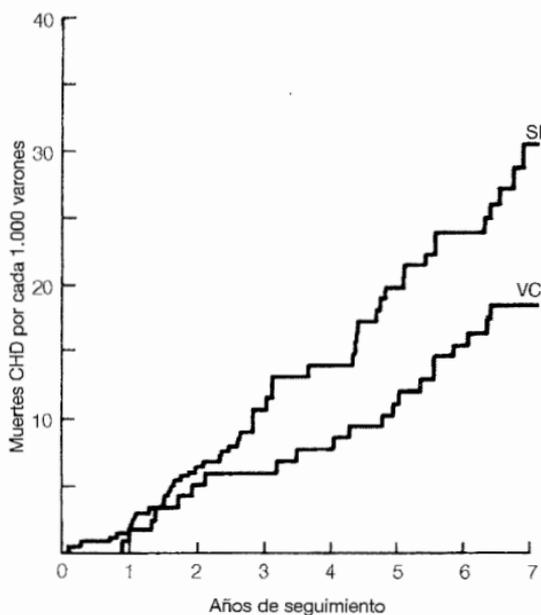


Figura 15-4. Mortalidad acumulativa por enfermedad isquémica coronaria (CHD) en varones hipertensos con un electrocardiograma anormal en reposo en los grupos de intervención especial (SI) y cuidados habituales (VC) al cabo de siete años en el estudio MRFIT. La tasa de mortalidad fue superior en un 68 % en el grupo tratado (SI). (Adaptado del *múltiple Risk Factor Intervention Trial Research Group*, *AM J Cardiol* 55:1, 1985, utilizando con autorización.)

potencialmente fatales, en particular en pacientes con una hipertrofia ventricular izquierda subyacente. Existen algunas pruebas que apoyan esta hipótesis, dado que la incidencia de fibrilación auricular después de un infarto agudo de miocardio aumenta más de dos veces en los pacientes que tienen inicialmente una hipopotasemia⁸⁷.

La dosis de diuréticos tiazídicos puede ser un importante determinante de riesgo. Muchos pacientes de los estudios en los que los diuréticos se asociaron con un mayor riesgo de muerte súbita se trataron con más de 50 mg/día de hidroclorotiazida o clortalidona⁷⁸⁻⁸⁰. Sin embargo, se pueden utilizar *dosis más bajas y probablemente más seguras* en muchos pacientes. Una cantidad tan pequeña como 12,5 mg de hidroclorotiazida o 15 mg de clortalidona producen en general un efecto hipotensor tan grande como una dosis superior, con cambios pequeños o ausentes en las concentraciones plasmáticas de K^+ , glucosa o ácido úrico (Fig. 15-5⁸⁸⁻⁹²). No se observaron aumentos en la actividad ectópica ventricular con estas dosis más bajas⁹³, la terapia con bajas dosis de tiazidas es una de las modalidades recomendadas de primera línea para el tratamiento de la hipertensión⁹⁹. El mayor grado de depleción de volumen que inducen las dosis más elevadas de diuréticos puede no conducir a una caída más llamativa de la presión arterial a causa de una mayor actividad en el sistema renina-angiotensina.

Alcalosis metabólica

La hipopotasemia inducida por los diuréticos de asa o las tiazidas se acompaña a menudo de una alcalosis metabólica. Son dos los factores que contribuyen a este problema: el aumento en la pérdida urinaria de H^+ , debido en parte a un hiperaldosteronismo secundario, y, en un grado menor, la contracción del volumen extracelular alrededor de una

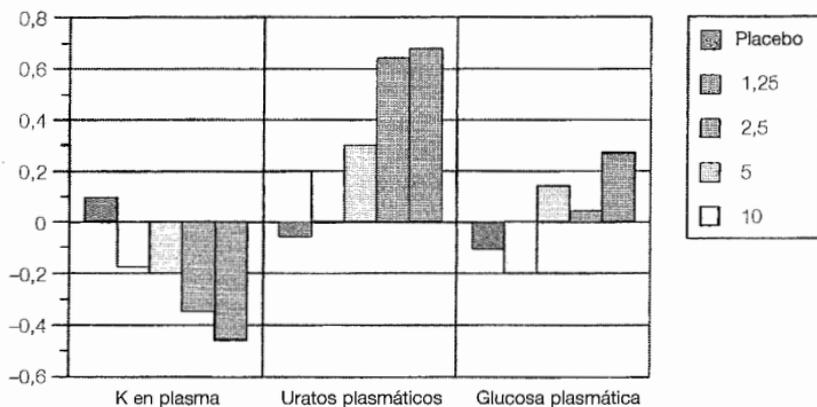


Figura 15-5. Complicaciones metabólicas inducidas por la bendrofluazida en relación con la dosis (multiplicar por diez para obtener dosis equivalentes de hidroclorotiazida). El aumento de la dosis condujo a una progresiva hipocalcemia e hiperuricemia y a una mayor probabilidad de una leve elevación en la concentración de glucosa plasmática, todo ello sin una reducción adicional en la presión arterial sistémica. Cada grupo de tratamiento contuvo aproximadamente 52 pacientes. (Datos procedentes de Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, Johannsen P, Br Med J 300:975, 1990, utilizado con autorización.)

cantidad constante de HCO_3^- extracelular (llamada una alcalosis por contracción; véase capítulo 18)^{95,96}. La aldosterona contribuye en esta situación a la pérdida de H^+ tanto estimulando la bomba distal H^+ ATPasa como promoviendo la reabsorción del Na^+ catiónico. El último efecto crea un potencial eléctrico luminal negativo que favorece la acumulación de H^+ en la luz minimizando el grado de retrodifusión (véase pág. 354).

Los diuréticos de asa pueden también aumentar la pérdida neta de H^+ aumentando la secreción de H^+ en la parte cortical del asa ascendente gruesa⁹⁷. Este segmento tiene dos mecanismos lumbales para la entrada de Na^+ : a través del transporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ y por intercambio Na^+-H^+ . La inhibición del primero por un diurético de asa tenderá a aumentar la reabsorción de Na^+ a cambio de H^+ .

Aunque el NaCl revertirá la alcalosis, esto no es deseable en pacientes con edema. En esta situación, la acetazolamida puede restaurar el balance ácido-base promoviendo la pérdida de HCO_3^- en la orina.

Hipercalemia y acidosis metabólica

Los diuréticos ahorradores de K^+ pueden reducir la secreción tanto de K^+ como de H^+ en el túbulo colector. Como resultado, su uso puede dar lugar tanto a hipercalemia como a acidosis metabólica^{98,99}. La mejor terapia es la prevención, dado que estos fármacos deben utilizarse con gran precaución en pacientes con insuficiencia renal o aquellos que están siendo tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (que disminuye la liberación de aldosterona) o con suplementos de K^+ .

Hiponatremia

La hiponatremia es una alteración relativamente frecuente en los pacientes edematosos con insuficiencia cardíaca o cirrosis. Este problema se puede exacerbar o producir *de novo* en hipertensos por el tratamiento diurético. El mecanismo por el que se produce la hiponatremia está relacionado tanto con una depleción de volumen efectiva, que conduce a una mayor secreción de ADH, como a un aumento en la ingesta de agua^{100,101}. El efecto neto es que se retiene el agua ingerida, y se baja por dilución la concentración plasmática de Na^+ .

Casi todos los casos se deben a un tratamiento con un diurético de tipo tiazídico^{57,100,101}. Aunque los diuréticos de asa también inducen depleción de volumen, lo hacen dificultando la reabsorción de NaCl en el asa ascendente gruesa, disminuyendo así la generación del gradiente de osmolalidad medular (véase Cap. 4). Como resultado, la capacidad de la ADH para aumentar la reabsorción de agua y promover el desarrollo de hiponatremia es limitada*. En comparación con esto, las tiazidas actúan en la corteza y no interfieren con la capacidad de concentración¹⁰².

* La reducción en la osmolalidad de la orina inducida por un diurético de asa en realidad aumenta la excreción de agua libre, lo que hace a estos agentes útiles en el tratamiento de la hiponatremia en el síndrome de secreción inadecuada de ADH (véase pág. 729).

Hiperuricemia

La hiperuricemia es un hallazgo relativamente común en los pacientes que reciben terapia diurética^{103,104}. En general, este problema refleja una mayor reabsorción de uratos en el túbulo proximal, un proceso que parece estar mediado por intercambiadores paralelos $\text{Na}^+\text{-H}^+$ y $\text{urato}^-\text{-OH}^-$ en la membrana luminal (véase Fig. 3-13^a)^{103,105}. La reabsorción neta de uratos varía directamente con el transporte proximal de Na^+ , y en pacientes con una depleción de volumen inducida por diuréticos, se reducen la excreción tanto de Na^+ como de uratos¹⁰⁶. Por otra parte, si las pérdidas de líquidos se reemplazan, no existen estímulos para la retención compensatoria de Na^+ y tampoco hay hiperuricemia¹⁰⁷.

El mecanismo por el que aumenta la reabsorción de uratos en esta situación no está completamente aclarado. La angiotensina II, liberada en respuesta a la hipovolemia, puede tener alguna función favoreciendo la actividad del intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$, que puede dar lugar a un aumento paralelo en el intercambio $\text{urato}^-\text{-OH}^-$. Además, la mayor reabsorción proximal de agua elevará la concentración de uratos en el líquido tubular, y promoverá así la reabsorción pasiva de uratos.

El tratamiento de la hiperuricemia inducida por diuréticos *no es necesario en los pacientes asintomáticos*, incluso aunque la concentración plasmática de uratos pueda exceder los 12 mg/dl^{104,108}. En esta situación es muy poco frecuente la artritis gotosa, que se produce sobre todo en pacientes con una historia familiar o personal de gota. Tampoco es un problema el daño renal debido a la precipitación intratubular del ácido úrico, dado que la hiperuricemia se debe a una disminución inicial en la liberación distal y posterior excreción de ácido úrico.

Hipomagnesemia

El tratamiento diurético puede inducir una depleción de magnesio, que es por lo general leve¹⁰⁹⁻¹¹¹. La mayoría del magnesio que se filtra es reabsorbido en el asa de Henle, un proceso que puede inhibirse directamente con los diuréticos de asa¹¹². En comparación, las tiazidas tienen muy poco efecto agudo sobre el manejo del magnesio, pero se pueden asociar con una depleción crónica de magnesio, quizá debido a los efectos de la hipocalcemia o hiperaldosteronismo secundario. La hipocalcemia puede inhibir directamente la captación de magnesio en las células tubulares distales, aumentando así su excreción¹¹².

No está claro cómo la aldosterona favorece la excreción urinaria de magnesio, pero los siguientes mecanismos pueden contribuir a ello. La extrusión del magnesio reabsorbido a través de la membrana basolateral del túbulo colector cortical puede estar mediada por un cambiador $\text{Na}^+\text{-Mg}^{2+}$ que se basa en un gradiente favorable hacia dentro para el Na^+ para que éste entre en la célula. Aumentar la reabsorción de Na^+ con aldosterona eleva la concentración celular de Na^+ , y disminuye de esta forma el gradiente para la entrada de Na^+ a través de la membrana basolateral y por tanto el grado de extrusión del Mg^{2+} ¹¹³. La observación de que disminuir el efecto de la aldosterona con un diurético ahorrador de K^+ tiende a disminuir la pérdida urinaria de magnesio es compatible con esta hipótesis^{111,114}.

DETERMINANTES DE LA RESPUESTA DIURÉTICA

Antes de exponer el problema de los edemas resistentes, es importante revisar primero los factores que influyen en la respuesta natriurética a un diurético dado. Como se ha descrito antes, dos importantes determinantes son el punto de acción del diurético y la posible presencia de fuerzas antinatriuréticas equilibradoras, tales como la angiotensina II, la aldosterona y una caída en la presión arterial sistémica. Además, el ritmo de excreción del fármaco tiene también una función importante, en particular con los diuréticos de asa¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Casi todos los diuréticos de uso común, en particular los diuréticos de asa, están muy unidos a las proteínas¹¹⁸. Como resultado, no se filtran bien y penetran en la orina, sobre todo a través de una bomba secretora de cationes orgánicos o aniones orgánicos en el túbulo proximal (véase Fig. 3-13b)^{116,119}. Su consiguiente capacidad para inhibir la reabsorción de Na^+ es en parte dosis-dependiente, y está influida por el ritmo al que el diurético se libera en su punto tubular de acción (Fig. 15-6). Así, dosis más elevadas de un diurético de asa producirán en general un mayor ritmo, tanto de excreción de Na^+ como de diuresis. Por otro lado, la dificultad para la entrada del diurético dentro de la luz es una de las causas de resistencia a los diuréticos (véase más abajo).

Sin embargo, debe observarse que la respuesta natriurética tiende a presentar una meseta cuando el diurético tiene un ritmo elevado de excreción, presumiblemente a causa de la inhibición completa del transportador o canal sensible al diurético. Por ejemplo, en los sujetos normales *la máxima diuresis se observa con la administración intravenosa de 40 mg de furosemida* o 1 mg de bumetanida. La dosis oral equivalente es parecida para la bumetanida, que se absorbe casi por completo, pero se eleva a 80 mg

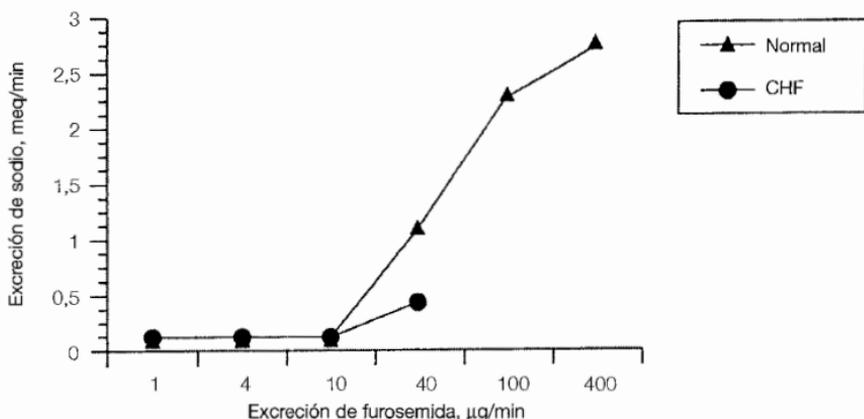


Figura 15-6. Relación entre la tasa de excreción de furosemida y el aumento en la excreción de sodio en individuos normales y en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). No se observa diuresis hasta que se alcanza un cierto umbral de excreción de furosemida; en este punto, la excreción de sodio aumenta de manera dosis-dependiente hasta que se observa un efecto máximo. Los pacientes con CHF muestran una relativa resistencia a un ritmo dado de excreción de diurético como resultado de una mayor reabsorción de sodio en otros segmentos de la nefrona. (Datos procedentes de Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S, y cols. *Kidney Int* 26:183, 1984, utilizado con autorización.)

para la furosemida, de la que solamente la mitad se absorbe por vía intestinal. A menudo estas dosis deben ajustarse hacia arriba en pacientes edematosos como resultado de un descenso de la entrada neta de fármaco dentro de la luz.

EDEMA REFRACTARIO

Aunque el tratamiento de los diferentes estados edematosos se discutirá en el siguiente capítulo, se aplican los mismos principios a todos los pacientes que son resistentes al tratamiento diurético convencional. Las causas de este problema y las posibles medidas correctoras se muestran en la Tabla 15-3^{1,3,120}. En general, el tratamiento se comienza con un diurético de asa, dado que estos agentes son los más potentes y proporcionan la respuesta más predecible. El objetivo inicial es encontrar la *dosis única eficaz*. En los pacientes con una insuficiencia renal avanzada o con insuficiencia cardiaca congestiva, por ejemplo, 40 mg intravenosos de furosemida pueden no inducir la diuresis a causa de una reducción en la entrada del fármaco a la luz de los túbulos. En esta situación, será ineficaz administrar 40 mg dos veces al día, dado que nunca se conseguirán los niveles urinarios adecuados¹¹⁵. Una pauta más apropiada es *doblar cada dosis* hasta que se obtenga diuresis o hasta que se alcance una dosis máxima de 160 a 200 mg (o alcanzar 320-400 mg de furosemida oral debido a una absorción intestinal incompleta)^{115,116}.

Exceso de ingesta de sodio

Assumiendo que el paciente está tomando el diurético, el mantenimiento de una dieta con mucho Na⁺ puede, como se muestra en la Figura 15-1, impedir una pérdida neta

Tabla 15-3. Patogénesis y tratamiento del edema refractario

| Problema | Tratamiento |
|--|---|
| Exceso de ingesta de sodio | Medir la excreción urinaria de sodio; intentar una restricción dietética más intensa si es superior a 100 mEq/día. |
| Retraso o descenso en la absorción intestinal del fármaco | El edema de la pared abdominal puede alterar de forma reversible la absorción del fármaco por vía oral; cambiar a un diurético de asa intravenoso si el tratamiento oral a altas dosis es ineficaz. |
| Disminución de la entrada del fármaco hacia la luz de los túbulos | Aumentar hasta la dosis máxima efectiva de un diurético de asa (160 a 200 mg de furosemida intravenosa o 4-5 mg de bumetanida; utilizar espironolactona en la cirrosis; mezcla de albúmina y un diurético de asa si existe una hipoalbuminemia intensa. |
| Reabsorción distal aumentada | Dosis múltiples diarias si existe una respuesta diurética parcial; añadir una tiazida y/o diurético ahorrador de K ⁺ . |
| Menor liberación de sodio por el asa debido a un GFR bajo y/o reabsorción proximal aumentada | Intentar aumentar lo que sale del túbulo proximal con acetazolamida o corticoesteroides; administración de diuréticos en posición supina o en posición de Trendelenburg; diálisis o hemofiltración si existe un fallo renal o cardíaco graves. |

de líquidos incluso aunque se consiga una diuresis adecuada. Esta posibilidad se puede confirmar recogiendo la orina de 24 horas. Un valor superior a 100-150 meq/día indica la necesidad de un mejor cumplimiento de la dieta o de utilizar dosis más elevadas o más frecuentes del fármaco.

Este problema con la dieta se ve a menudo después de que los pacientes son dados de alta del hospital, cuando la ingesta de Na^+ puede estar regulada con menos cuidado. Como resultado, un paciente previamente bien controlado puede desarrollar un edema recurrente en ausencia de cualquier exacerbación de su enfermedad subyacente. La mayor actividad que puede presentar el paciente no hospitalizado puede también tener un papel. Por ejemplo, con la insuficiencia cardiaca congestiva, el gasto cardiaco puede ser relativamente normal en reposo pero incapaz de aumentar de forma adecuada con el ejercicio (véase «menor liberación de sodio al asa» más abajo). Este estado de bajo gasto exacerbará la tendencia a la retención de Na^+ .

↳ **Descenso o retraso en la absorción intestinal del fármaco**

Algunos pacientes edematosos que son resistentes hasta a 240 mg de furosemida oral tienden a responder cuando se les administran por vía intravenosa cantidades tan pequeñas como 40 mg¹²¹. Este problema, que se ha descrito en la insuficiencia cardiaca avanzada y en la cirrosis, refleja un retraso en la absorción intestinal, que da lugar a una excreción urinaria del fármaco a niveles inferiores al óptimo¹²¹⁻¹²³. La menor perfusión intestinal, la reducción en la motilidad intestinal y quizá el edema de la mucosa pueden todos ellos contribuir a un retraso en la absorción^{122,123}. Tanto la eliminación del edema con un tratamiento diurético intravenoso como, en la insuficiencia cardiaca, la estabilización de la función cardiaca, pueden corregir al menos parcialmente este defecto de absorción, y restaurar así el efecto de la terapia oral.

Menor entrada del fármaco en la luz tubular

Una menor excreción del fármaco puede limitar la respuesta diurética en los pacientes con una insuficiencia renal avanzada, insuficiencia renal, cirrosis o hipoalbuminemia^{120,124}. Por ejemplo, los diuréticos del tipo tiacídico producen en general escaso efecto una vez que el filtrado glomerular desciende por debajo de 20 ml/min¹²⁵ a menos que se administre a la vez un diurético de asa¹²⁶ o que se utilicen dosis muy altas de la tiazida¹²⁷. Por otro lado, los diuréticos de asa pueden ser eficaces incluso en la insuficiencia renal avanzada (Fig. 15-3)^{72,119,128}. Como se describirá más abajo, puede tener ventajas utilizar las infusiones intravenosas en vez de inyecciones en bolo de diuréticos de asa en algunos pacientes.

Insuficiencia renal. La excreción de diuréticos está a menudo limitada en la insuficiencia renal, en parte debido a la retención de aniones orgánicos tales como el hipurato que compiten por la secreción por la bomba secretoria proximal^{116,119}. En esta situación, es frecuente necesitar dosis superiores a las normales para producir el efecto diurético deseado.

Los estudios con furosemida indican que la respuesta máxima puede conseguirse por lo general aumentando la dosis intravenosa única desde 40 mg hasta un máximo de

160-200 mg^{107,138}. Esta dosis se puede administrar dos o incluso tres veces al día si es necesario, dado que existe una respuesta diurética relativamente corta. Se pueden aplicar consideraciones parecidas a la bumetanida, que es por lo general 40 veces más potente que la furosemida basándose en el peso y que se administra por tanto a 40 veces menos dosis. Sin embargo, en la insuficiencia renal existe un aumento relativo en el aclaramiento extrarrenal de bumetanida; como resultado, la dosis debe incrementarse hasta 20 veces menos que la de la furosemida, o un máximo de 8-10 mg¹¹⁶.

Algunos estudios han recomendado el uso de dosis extremadamente elevadas de furosemida (hasta 2.400 mg/día) en pacientes resistentes. Aunque esto puede aumentar la diuresis en algunos casos seleccionados, se puede asociar también con un mayor riesgo de ototoxicidad y posible sordera permanente, en particular si se administra como un bolo intravenoso (con el correspondiente pico plasmático muy elevado) en vez de infundirse lentamente a lo largo de 20 a 60 minutos^{129,130}. Los estudios en animales sugieren que esta complicación se puede deber a una inhibición del transportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (parecido al del asa ascendente gruesa) en las células productoras de endolinf¹³¹. El ácido etacrínico parece tener el mayor potencial de ototoxicidad; su uso está en general limitado para los pacientes alérgicos a alguno de los otros agentes, dado que es el único diurético tiacídico o de asa que no es un derivado de las sulfonamidas.

Cirrosis. La espironolactona es el diurético de elección para el tratamiento inicial de la sobrecarga de líquidos en el contexto de una cirrosis. Puede ser más eficaz que los diuréticos de asa aislados^{132,133} y no induce hipocalcemia, que puede precipitar una encefalopatía hepática.

Una posible explicación para la sorprendente eficacia de la espironolactona en comparación con los diuréticos de asa es que los pacientes con ascitis cirrótica tienen un marcado hiperaldosteronismo, y por tanto recirculan el exceso de líquidos que sale del asa de Henle en el túbulo colector cortical. Sin embargo, tal y como se muestra en la Figura 15-7, la pendiente de la relación entre la tasa de excreción de furosemida y la respuesta diurética en los pacientes cirróticos puede ser parecida a la de los sujetos normales, lo que sugiere que existe sólo una ligera resistencia intraluminal a la furosemida.

Como se mencionó antes, la mayoría de los diuréticos de asa están muy unidos a proteínas; como resultado, entran en la luz tubular por secreción en el túbulo proximal, y no

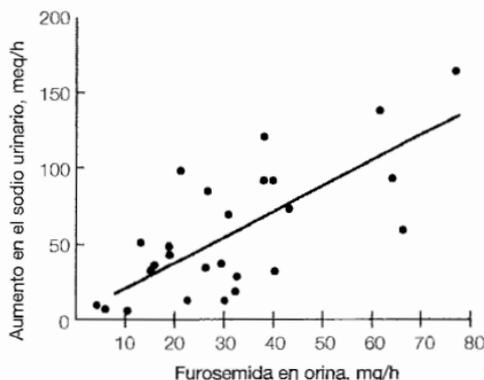


Figura 15-7. Relación entre la tasa de excreción de furosemida y el aumento en la tasa de excreción de Na^+ en pacientes con una enfermedad hepática alcohólica. La pendiente de esta línea es parecida a la de los sujetos normales, y está limitada la natriuresis en aquellos pacientes con una baja tasa de excreción de furosemida. (Tomado de Pinzani M, Daskalopoulos G, Laffi G y cols, *Gastroenterology*, 92:294, 1987. Copyright 1987 por la Sociedad Americana de Gastroenterología. Utilizada con autorización.)

por filtración glomerular. En muchos casos, la resistencia de los cirróticos a los diuréticos de asa resulta de un menor grado de secreción del fármaco hacia la luz (< 20 mg/h), quizás como resultado de la competición de otros aniones orgánicos, tales como las sales biliares, por la bomba secretora de aniones orgánicos¹¹⁷. La espironolactona puede ser particularmente eficaz en esta situación porque es *el único diurético que no necesita un acceso a la luz tubular*³⁷. Entra en la célula tubular procedente del plasma a través de la membrana basolateral y compite entonces con la aldosterona por su receptor citosólico.

Para los pacientes que no responden a la restricción del Na⁺ de la dieta y al tratamiento con espironolactona aislada, el régimen terapéutico con más éxito es la combinación de dosis orales matutinas únicas de espironolactona y furosemida, comenzando con 100 mg y 40 mg, respectivamente^{133,134}. Esta combinación y en esta proporción mantiene por lo general el potasio normal. La dosis se puede doblar si no se manifiesta una respuesta clínica. Las máximas dosis recomendadas son 400 mg/día de espironolactona y 160 mg/día de furosemida.

Hipoalbuminemia. La hipoalbuminemia intensa (concentración plasmática de albúmina por lo general inferior a 2g/dl) es otra situación que se puede asociar con una menor entrada de los diuréticos hacia la luz tubular¹³⁵. La unión a las proteínas de los fármacos y de las toxinas restringe en gran medida el volumen de distribución al espacio vascular. Esto tiene dos efectos potencialmente protectores: limita el acceso a las células, y hace máxima la tasa de liberación hacia el riñón, donde se puede producir una rápida excreción. Cuando la unión de un diurético de asa disminuye por una reducción en la concentración plasmática de albúmina, sin embargo, existe una mayor entrada hacia el espacio intersticial y una tasa más baja de excreción del fármaco.

Existe un segundo mecanismo que puede ser operativo cuando la hipoalbuminemia se debe a una intensa proteinuria en un síndrome nefrótico. En esta situación, el fármaco libre que se segrega hacia la luz tubular se puede unir a la albúmina filtrada, haciéndose así inactiva^{136,137}. En los animales de experimentación, por ejemplo, la albuminuria en límites nefróticos puede disminuir la respuesta a la furosemida intraluminal en aproximadamente un 50%¹³⁷. En comparación, la IgG filtrada no se une a la furosemida ni interfiere con sus efectos¹³⁷.

Algunos pacientes con el síndrome nefrótico y una hipoalbuminemia grave son resistentes a la terapia convencional con diuréticos. Algunos de estos pacientes han sido tratados con 40-80 mg de furosemida que se añaden a 6,25-12,5 g de albúmina pobre en sal. La infusión del complejo albúmina-furosemida se cree que actúa aumentando la liberación del diurético al riñón y puede, en algunos casos, dar lugar a un modesto incremento en la excreción de sodio¹³⁸.

Infusión intravenosa de diuréticos de asa. Una alternativa probablemente más segura y eficaz a las inyecciones en bolo en pacientes que necesitan un tratamiento a altas dosis es administrar el diurético de asa en forma de infusión intravenosa continua. Los estudios en pacientes con una insuficiencia renal crónica estable sugieren que una infusión constante de bumetanida (bolos de 1 mg seguidos de 1 mg/hora) pueden producir un aumento en la excreción de sodio de hasta un 33% mayor en comparación con una terapia estándar en bolos (6 mg cada 6 a 12 horas) (Fig. 15-3)⁷². Esta diferencia proba-

blemente esté en relación con diferencias en el ritmo de excreción del fármaco. La terapia en bolos puede asociarse de forma transitoria con períodos de excreción tanto supramáxima como submáxima, dando lugar a que una parte del fármaco se excrete de forma ineficaz. En comparación, una infusión constante mantiene una tasa óptima de excreción del fármaco a la parte ascendente de la curva de la Figura 15-6 (se han demostrado hallazgos parecidos en sujetos normales, dado que 4 mg de furosemida intravenosa cada hora producen una mayor diuresis que un bolo de 40 mg)¹³⁹.

La principal utilidad de las infusiones continuas de diuréticos de asa es en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos que presentan intensos edemas y que muestran una respuesta a un bolo intravenoso estándar que no se mantiene. Los pacientes que no muestran respuesta a un bolo de gran tamaño (tal como 240-320 mg de furosemida) es *poco probable que respondan a una infusión*, dado que la terapia en bolo da lugar a niveles iniciales plasmáticos y urinarios de diurético más elevados.

Después del bolo inicial, generalmente comenzamos a administrar furosemida a una dosis de 20 mg/h. Si la diuresis no se mantiene, se administra un segundo bolo seguido de un ritmo de infusión más alto, de 40 mg/h. El riesgo asociado con tasas de infusión aún más altas de 80-160 mg/h debe sopesarse frente a estrategias alternativas, tales como la adición de un diurético de tipo tiazídico o la eliminación de líquidos por hemofiltración (véase más abajo). Las dosis equivalentes para la bumetanida son de 1 mg/h que se aumenta a 2 mg/h y de 10 mg/h que se elevan a 20 mg/h para la torsemida.

Aumento en la reabsorción distal

El efecto de un diurético de asa o una tiazida se contrarresta en parte por una mayor reabsorción de Na^+ en los segmentos más distales, tanto a causa del efecto directo del aumento de la liberación de Na^+ como a la acción de la aldosterona en los túbulos colectores^{3,8,10,25}. Como ejemplo, los pacientes con una insuficiencia cardíaca moderada a severa tienen típicamente una respuesta diurética máxima inferior incluso si se produce una adecuada entrada del fármaco hacia la luz (Fig. 15-6)¹¹⁵. En esta situación, *la respuesta única puede ser insuficiente y necesitarse la administración de los fármacos dos o incluso tres veces al día*. En comparación, se puede ganar muy poco aumentando la dosis única por encima de 120-160 mg de furosemida intravenosa (o 3-4 mg de bumetanida), dado que ya existe una máxima inhibición del transportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ¹¹⁵.

Sin embargo, en algunos pacientes el aumento en la reabsorción distal da lugar a la resistencia al tratamiento con diuréticos de asa. Este problema se puede solucionar a menudo añadiendo una tiazida con o sin un diurético ahorrador de K^+ para bloquear el transporte de Na^+ en puntos múltiples de la nefrona^{120,126,140-142}. El diurético ahorrador de K^+ se administra por lo general para reducir al mínimo las pérdidas de K^+ , dado que induce solamente un pequeño aumento en la excreción de Na^+ ¹²⁰.

La eficacia de añadir una tiazida puede estar en relación con las acciones *proximal y distal* del fármaco. La primera tiene normalmente una función menor, dado que el exceso de líquidos que sale del túbulo proximal se reabsorbe en el asa de Henle²¹; sin embargo, cuando se utiliza a la vez un diurético de asa, este bloquea la respuesta compensatoria y puede sacar a la luz el efecto proximal. Además, existe un aumento compensatorio en la

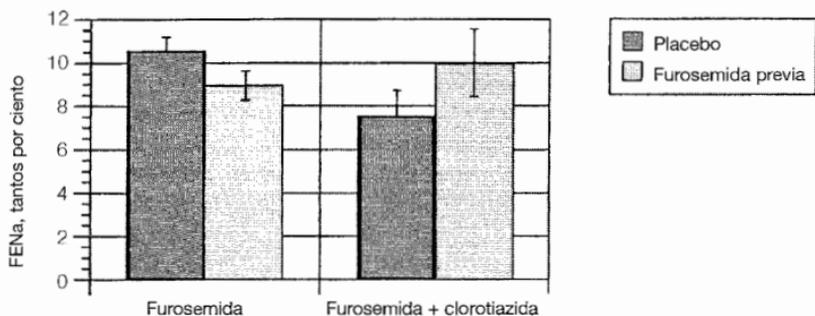


Figura 15-8. Respuesta a los diuréticos en pacientes tratados previamente durante un mes con placebo o el diurético de asa furosemida. Los pacientes que habían sido tratados con furosemida tuvieron un menor aumento en la excreción fraccional de sodio (FENa) después de la administración de furosemida (parte izquierda), pero una mayor respuesta natriurética a la adición de clorotiazida (panel derecho). Estos hallazgos son compatibles con una mayor reabsorción tubular de sodio en el punto sensible a las tiazidas en el túbulo distal cuando la liberación distal de sodio aumenta crónicamente por la acción de la furosemida. (Datos procedentes de Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ, *Kidney Int* 36:682, 1989, utilizado con autorización.)

reabsorción de Na^+ en el túbulo distal inducida por el aumento de la salida del asa de Henle; como resultado, el bloqueo de esta respuesta con una tiazida producirá ahora un incremento mayor de lo normal en la excreción de Na^+ ^{2,10}. En un estudio de pacientes tratados previamente con furosemida o con placebo, por ejemplo, la respuesta natriurética a la adición de una tiazida fue aproximadamente un 20% mayor que en el grupo furosemida, lo que sugiere una mayor reabsorción en un punto sensible a las tiazidas (Fig. 15-8)¹⁰.

El efecto beneficioso de añadir una tiazida se puede demostrar incluso en pacientes con una insuficiencia renal avanzada. Un estudio, por ejemplo, evaluó pacientes con un aclaramiento medio de creatinina de 13 ml/min¹⁴². La adición del equivalente a 30 mg de hidrocortiazida casi dobló el aumento en la excreción de Na^+ inducida por el equivalente de 150 mg-200 mg de furosemida sola.

Se ha propuesto que la metolazona es más eficaz que otras tiazidas en esta situación¹²⁷. Sin embargo, este estudio utilizó dosis muy grandes; a dosis equivalentes, existen pocas pruebas de que la respuesta sea diferente de la de otro diurético del tipo tiazídico^{3,126,142}. Se necesita una cuidadosa vigilancia cuando se inicia una terapia combinada, dado que se puede observar una respuesta diurética excesiva. Algunos pacientes previamente refractarios, por ejemplo, pueden perder hasta cinco litros de líquidos y 200 meq de K^+ al día¹⁴⁰. Por tanto, es prudente empezar con bajas dosis de una tiazida (como 250 mg de clorotiazida, 25 mg de hidrocortiazida o 1,25 mg a 5 mg de metolazona) y probablemente añadir un diurético ahorrador de K^+ a menos que el paciente tenga una hiperpotasemia basal. Como se ha descrito antes, la vigilancia es más importante el primer día, cuando es probable que la respuesta diurética sea máxima (Fig. 15-3).

Disminución en la liberación de sodio por el asa

En algunos pacientes con una cirrosis o insuficiencia cardíaca grave, la combinación de una reducción en el filtrado glomerular (como resultado de un descenso en la perfusión renal) y

un aumento en la reabsorción proximal (mediada en parte por la angiotensina II) reduce de forma acusada el aporte de líquido a los puntos sensibles a los diuréticos en los segmentos más distales de la nefrona^{124,143}. En esta situación, la adición de acetazolamida puede favorecer de forma sustancial la respuesta diurética disminuyendo la reabsorción proximal¹⁴⁴.

La mejora de la perfusión renal por cambios en la *postura* es una modalidad adicional que puede tener éxito en casos seleccionados. Los pacientes con fallo cardíaco y cirrosis tienden a tener una depleción de volumen eficaz y vasoconstricción renal, mediados en parte por aumentos asociados en angiotensina II y norepinefrina. Estos cambios son más llamativos en la posición erecta, a causa de los efectos de la gravedad y de una incapacidad en la insuficiencia cardíaca para aumentar de forma adecuada el gasto cardíaco con el ejercicio¹⁴⁵. Por otro lado, el mantenerse en posición supina o con la cabeza inclinada hacia abajo unos 10° maximiza el gasto cardíaco en relación con las necesidades y puede favorecer el retorno venoso hacia el corazón. El efecto neto es un aumento en el aclaramiento de creatinina de hasta un 40% y un posible doblaje de la excreción de Na⁺ tanto en el estado basal como después de que se administre un diurético de asa^{146,147}.

Algunos pacientes con un fallo cardíaco o insuficiencia renal avanzada no responderán a ninguna de estas modalidades. En esta situación, se pueden utilizar la diálisis o la hemofiltración para eliminar el líquido sobrante¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Con la hemofiltración arteriovenosa continua, por ejemplo, se insertan catéteres en una arteria y una vena. Se utiliza la presión arterial para perfundir un hemofiltro (parecido a un cartucho de diálisis); la sangre que deja el filtro vuelve entonces al paciente a través del catéter venoso. Es esencial una estrecha vigilancia, dado que la tasa de filtrado puede exceder los 500 a 1.000 ml/h con este método^{148,150}.

OTROS USOS DE LOS DIURÉTICOS

Lo expuesto anteriormente ha revisado el uso de los diuréticos en estados edematosos, hipertensión, hipercalcemia e hipercalciuria. Estos agentes son también útiles en el tratamiento de otras entidades, que incluyen la alcalosis metabólica, la acidosis tubular renal, la diabetes insípida, la hiponatremia debida al síndrome de secreción inadecuada de ADH y la hipopotasemia debida a hiperaldosteronismo primario (véanse los capítulos correspondientes en otras partes de este libro).

DIURÉTICOS Y PROSTAGLANDINAS

Los diuréticos de asa y en menor grado las tiazidas aumentan la producción renal de prostaglandinas¹⁵¹⁻¹⁵³. La liberación local de las prostaglandinas vasodilatadoras puede tener acciones hemodinámicas importantes, dando lugar a un aumento agudo en el flujo sanguíneo renal^{151,152}, venodilatación y una elevación en la capacitación venosa^{154,155}. Este último efecto es útil en el tratamiento del edema pulmonar agudo, dado que el consiguiente almacenamiento asociado de sangre en el sistema venoso disminuirá la llegada de líquidos al corazón, y disminuirá así también las presiones de llenado cardíaco antes del comienzo de la diuresis¹⁵⁶.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que disminuyen la síntesis de prostaglandinas, minimizan la diuresis que induce la furosemida en los humanos^{157,158}. Sin

embargo, no está claro si esto refleja una reversión de un efecto natriurético de las prostaglandinas (que puede inhibir la reabsorción de Na^+ en la rama ascendente gruesa y en el túbulo colector cortical) o una isquemia renal debida a las acciones vasoconstrictoras sin oposición de la angiotensina II y la norepinefrina¹⁵⁹.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras por los fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede tener dos efectos nocivos adicionales en los pacientes tratados con diuréticos: (1) una elevación en la presión arterial en los hipertensos^{160,161} y (2) una mayor reducción en el gasto cardiaco en la insuficiencia cardiaca grave debido al aumento en la resistencia vascular¹⁶².

Respuesta vasoconstrictora a los diuréticos de asa

Los diuréticos de asa son unos de los pilares iniciales del tratamiento en la insuficiencia cardiaca grave, a causa de la combinación de la venodilatación (en el edema agudo de pulmón) y una mayor producción de orina. Sin embargo, se puede producir un efecto nocivo agudo en algunos pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Esta respuesta de mala adaptación, que dura hasta una hora, se caracteriza por una vasoconstricción arteriolar y un aumento en la presión arterial sistémica; la consiguiente elevación de la poscarga induce entonces una elevación en la presión de enclavamiento capilar pulmonar y una reducción del gasto cardiaco¹⁶³. La actividad de renina plasmática y los niveles plasmáticos de norepinefrina se aumentan en este contexto, lo que los convierte presumiblemente en los responsables de la elevación en la resistencia vascular. A las cuatro horas, en comparación, se produce una mejoría de la función cardiaca a medida que las hormonas vasoconstrictoras vuelven a los niveles basales y el efecto diurético baja las presiones de llenado cardiaco.

La vasoconstricción temprana se produce también en algunos pacientes con cirrosis, en los que la furosemida puede bajar de forma aguda tanto el flujo plasmático renal como el filtrado glomerular hasta en un 30%-40%¹⁶⁴.

PROBLEMAS

15-1. Empareje la situación clínica con la forma preferida de tratamiento diurético.

- acetazolamida
- diuréticos de asa
- diuréticos de tipo tiazídico
- espironolactona

- nefrolitiasis recurrente debida a hipercalcemia
- cirrosis con ascitis
- alcalosis metabólica tras tratamiento diurético para insuficiencia cardiaca
- hipercalcemia
- hiponatremia debida al síndrome de secreción inadecuada de ADH

15-2. ¿Cuáles son los mecanismos por los que los siguientes pueden limitar la respuesta a un diurético?

- hipoalbuminemia
- activación del sistema renina-angiotensina
- hipotensión

BIBLIOGRAFÍA

1. Rose BD. Diuretics. *Kidney Int* 39:336, 1991.
2. Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giebisch G. Tubular action of diuretics: Distal effects on electrolyte transport and acidification. *Kidney Int* 28:477, 1985.
3. Ellison DH. Diuretic drugs and the treatment of edema: From clinic to bench and back again. *Am J Kidney Dis* 23:623, 1994.
4. Katz AI. Distribution and function of classes of ATPases along the nephron. *Kidney Int* 29:21, 1986.
5. Wright FS. Flow-dependent transport processes: Filtration, absorption, secretion. *Am J Physiol* 243:F1, 1982.
6. Greger R, Velazquez H. The cortical thick ascending limb and early distal convoluted tubule in the urine concentrating mechanism. *Kidney Int* 31:590, 1987.
7. Ellison DH, Velasquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. *J Clin Invest* 83:113, 1989.
8. Stanton BA, Kaissling B. Regulation of renal ion transport and cell growth by sodium. *Am J Physiol* 257:F1, 1989.
9. Scherzer P, Wald H, Popovtzer MM. Enhanced glomerular filtration and Na⁺-K⁺-ATPase with furosemide administration. *Am J Physiol* 252:F910, 1987.
10. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 36:682, 1989.
11. Stanton BA, Kaissling B. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased Na delivery. II. Na⁺ and K⁺ transport. *Am J Physiol* 255:F1269, 1988.
12. Hebert SC, Reeves WB, Molony RA, Andreoli TE. The medullary thick limb: Function and modulation of the single effect multiplier. *Kidney Int* 31:580, 1987.
13. O'Grady SM, Palfrey HC, Field M. Characteristics and functions of Na-K-2Cl cotransport in epithelial tissues. *Am J Physiol* 253:C177, 1987.
14. Amsler K, Kinne R. Photoinactivation of S-P-Cl cotransport in LLC-PK₁/Cl 4 cells by bumetanide. *Am J Physiol* 250:C799, 1986.
15. Bronner F. Renal calcium transport: Mechanisms and regulation—An overview. *Am J Physiol* 257:F707, 1989.
16. Friedman PA. Basal and hormone-activated calcium absorption in mouse renal thick ascending limbs. *Am J Physiol* 254:F62, 1988.
17. Bilezikian JP. Drug therapy: Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 326:1196, 1992.
18. Hufnagel KG, Khan SN, Penn D, et al. Renal calcifications: A complication of long-term furosemide therapy in pre-term infants. *Pediatrics* 70:360, 1982.
19. Short A, Cooke RWI. The incidence of renal calcification in preterm infants. *Arch Dis Child* 66:412, 1991.
20. Velazquez H, Wright FS. Effect of diuretic drugs on Na, Cl, and K transport in the rat renal distal tubule. *Am J Physiol* 250:F1013, 1986.
21. Kunau RT Jr, Weller DR, Webb HL. Clarification of the site of action of chlorothiazide in the rat nephron. *J Clin Invest* 56:401, 1975.
22. Shimizu T, Yoshitomi K, Nakamura M, Imai M. Site and mechanism of action of trichloromethazide in rabbit distal nephron segments perfused in vitro. *J Clin Invest* 82:721, 1988.
23. Terada Y, Knepper MA. Thiazide-sensitive NaCl absorption in rat cortical collecting duct. *Am J Physiol* 259:F519, 1990.
24. Rouch AJ, Chen L, Troutman SL, Schafer JA. Na⁺ transport in isolated CCD: Effects of bradykinin, ANP, clonidine, and hydrochlorothiazide. *Am J Physiol* 260:F86, 1991.
25. Garg LC, Narang N. Effects of hydrochlorothiazide on Na⁺-K⁺-ATPase activity along the rat nephron. *Kidney Int* 31:918, 1985.
26. Stanton BA. Cellular actions of thiazide diuretics in the distal tubule. *J Am Soc Nephrol* 1:836, 1990.

27. Plotkin MD, Kaplan MR, Verlander JW, et al. Localization of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter, rTSC1, in the rat kidney. *Kidney Int* 49:174, 1996.
28. Gamba G, Saltzberg SN, Lombardi M, et al. Primary structure and functional expression of a cDNA encoding the thiazide-sensitive electroneutral sodium-chloride cotransporter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:2749, 1993.
29. Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. *Kidney Int* 56:1606, 1999.
30. Tran JM, Farrell MA, Fanestil DD. Effect of ions on binding of the thiazide-type diuretic metolazone to the kidney membrane. *Am J Physiol* 258:F908, 1990.
31. Boer WH, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Acute effects of the thiazides, with and without carbonic anhydrase inhibiting activity, on lithium and free water clearance in man. *Clin Sci* 76:539, 1989.
32. Sutton RAL. Disorders of renal calcium excretion. *Kidney Int* 23:665, 1983.
33. Costanzo LS. Localization of diuretic action in microperfused rat distal tubules: Ca and Na transport. *Am J Physiol* 248:F527, 1985.
34. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 327:1141, 1992.
35. Gesek FA, Friedman PA. Mechanism of calcium transport stimulation by chlorothiazide in mouse distal collecting tubule cells. *J Clin Invest* 90:429, 1992.
36. Kleyman TR, Cragoe EJ Jr. The mechanism of action of amiloride. *Semin Nephrol* 8:242, 1988.
37. Horisberger J-D, Giebisch G. Potassium-sparing diuretics. *Renal Physiol* 10:198, 1987.
38. Frindt G, Sackin H, Palmer LG. Whole-cell currents in rat cortical collecting tubule: Low-Na diet increases amiloride-sensitive conductance. *Am J Physiol* 258:F502, 1990.
39. Sansom S, Muto S, Giebisch G. Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. *Am J Physiol* 253:F753, 1987.
40. Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. *Kidney Int* 56:1606, 1999.
41. Alappan R, Perazella MA, Buller GK. Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 124:316, 1996.
42. Batlle DC, von Rott AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 312:408, 1985.
43. Sica DA, Gehr TWB. Triamterene and the kidney. *Nephron* 51:454, 1989.
44. Fairley KF, Woo KT, Birch BF, et al. Triamterene-induced crystalluria and cylinduria: Clinical and experimental studies. *Clin Nephrol* 26:169, 1986.
45. Carr MC, Prien EL Jr, Babayan RK. Triamterene nephrolithiasis: Renewed attention is warranted. *J Urol* 144:1339, 1990.
46. Farge D, Turner MW, Roy DR, Jothy S. Dyazide-induced reversible acute renal failure associated with intratubular crystal deposition. *Am J Kid Dis* 8:445, 1986.
47. Weinberg MS, Quigg RJ, Salant DJ, Bernard DB. Anuric renal failure precipitated by indomethacin and triamterene. *Nephron* 40:216, 1985.
48. Woolfson RG, Mansell MA. Does triamterene cause renal calculi? *Br Med J* 303:1217, 1991.
49. Leaf A, Schwartz WB, Relman AS. Oral administration of a potent carbonic anhydrase inhibitor ("Diamox"): I. Changes in electrolyte and acid-base balance. *N Engl J Med* 250:759, 1954.
50. Preisig PA, Toto RD, Alpern RJ. Carbonic anhydrase inhibitors. *Renal Physiol* 10:136, 1987.
51. Seely JF, Dirks JH. Micropuncture study of hypertonic mannitol diuresis in the proximal and distal tubule of the dog kidney. *J Clin Invest* 48:2330, 1969.
52. Mathisen O, Raeder M, Kiil F. Mechanism of osmotic diuresis. *Kidney Int* 19:431, 1981.
53. Lieberthal W, Levinsky NG. Treatment of acute tubular necrosis. *Semin Nephrol* 10:571, 1990.
54. Lieberthal W, Sheridan AM, Valeri CR. Protective effect of atrial natriuretic factor and mannitol following renal ischemia. *Am J Physiol* 258:F1266, 1990.
55. Gipstein RM, Boyle JD. Hyponatremia complicating prolonged mannitol diuresis. *N Engl J Med* 272:1116, 1965.

56. Aviram A, Pfau A, Czackes JW, Ullman TD. Hyperosmolality with hyponatremia caused by inappropriate administration of mannitol. *Am J Med* 42:648, 1967.
57. Singer I, Oster JR. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity. *Arch Intern Med* 159:333, 1999.
58. Wilcox CS, Guzman NJ, Mitch WE, et al. Na^+ , K^+ , and BP homeostasis in man during furosemide: Effects of prazosin and captopril. *Kidney Int* 31:135, 1987.
59. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, et al. Response of the kidney to furosemide: I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med* 102:450, 1983.
60. Ram CVS, Garrett BN, Kaplan NM. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. Effects on potassium wastage and blood pressure control. *Arch Intern Med* 141:1015, 1981.
61. Bock HA, Stein JH. Diuretics and the control of extracellular fluid volume: Role of counterregulation. *Semin Nephrol* 8:264, 1988.
62. Cogan MG. Angiotensin II: A potent controller of sodium transport in the early proximal tubule. *Hypertension* 15:451, 1990.
63. Stanton BA. Regulation of Na^+ and K^+ transport by mineralocorticoids. *Semin Nephrol* 7:82, 1987.
64. Osborn JL, Holdaas H, Thames MD, DiBona GF. Renal adrenoreceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog. *Circ Res* 53:298, 1983.
65. Guyton AC. Blood pressure control—Special role of the kidneys and body fluids. *Science* 252:1813, 1991.
66. Dirks JH, Cirksema WJ. Micropuncture study of the effect of various diuretics on sodium reabsorption by the proximal tubules of the dog. *J Clin Invest* 45:1875, 1966.
67. Nomua A, Yasuda H, Minami M, et al. Effect of furosemide in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 30:177, 1981.
68. Maronde R, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L. Response of thiazide-induced hypokalemia to amiloride. *JAMA* 249:237, 1983.
69. Ikram H, Chan W, Espiner EA, Nicholls MG. Hemodynamic and hormone responses to acute and chronic frusemide therapy in congestive heart failure. *Clin Sci* 59:443, 1980.
70. Morgan DB, Davidson C. Hypokalemia and diuretics: An analysis of publications. *Br Med J* 280:905, 1980.
71. Ridgeway NA, Ginn DR, Alley K. Outpatient conversion of treatment to potassium-sparing diuretics. *Am J Med* 80:785, 1986.
72. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, et al. Loop diuretics for chronic renal failure: A continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med* 115:360, 1991.
73. Dossetor JB. Creatinemia versus uremia: The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia. *Ann Intern Med* 65:1287, 1966.
74. Kamm DE, Wu L, Kuchmy BL. Contribution of the urea appearance rate to diuretic-induced azotemia in the rat. *Kidney Int* 32:47, 1987.
75. Duarte CG, Chomety F, Giebisch G. Effect of amiloride, ouabain, and furosemide on distal tubular function in the rat. *Am J Physiol* 221:632, 1971.
76. Siegel D, Hully SB, Black DM, et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and arrhythmias in hypertensive men. *JAMA* 267:1083, 1992.
77. Tannen RL. Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney Int* 28:988, 1985.
78. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline resting electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 55:1, 1985.
79. Kuller LH, Hulley SB, Cohen JD, Neaton J. Unexpected effects of treating hypertension in men with electrocardiographic abnormalities: A critical analysis. *Circulation* 73:114, 1986.
80. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 330:1852, 1994.
81. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 122:133, 1995.

82. Houston MC. The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive non-diabetics and diabetics. *Am Heart J* 115:640, 1988.
83. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen JL, et al. Diuretics, beta blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 123:481, 1995.
84. Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ, et al. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 60:548, 1987.
85. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Evans JC, et al. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 74:237, 1994.
86. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta₂-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 309:1414, 1983.
87. Nordrehaug JE, von der Lippe G. Hypokalemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 50:525, 1983.
88. Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, Johannsen P. Relation between dose of bendrofluzide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *Br Med J* 300:975, 1990.
89. Johnston GD, Wilson R, McDermott BJ, et al. Low-dose cyclopenthiiazide in the treatment of hypertension: A one-year community-based study. *Q J Med* 78:135, 1991.
90. Vardan S, Mehotra KG, Mookherjee S, et al. Efficacy and reduced metabolic side effects of a 15 mg chlorthalidone formulation in the treatment of mild hypertension. A multicenter study. *JAMA* 258:484, 1987.
91. McVeigh G, Galloway DG, Johnston D. The case for low dose diuretics in hypertension: Comparison of low and conventional doses of cyclopenthiiazide. *Br Med J* 297:95, 1988.
92. Dahlof B, Hansson L, Acosta JH, et al. Controlled trial of enalapril and hydrochlorothiazide in 200 hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1:38, 1988.
93. Kostis JB, Lacy CR, Hall WD, et al. The effect of chlorthalidone on ventricular ectopic activity in patients with isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 74:464, 1994.
94. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157:2413, 1997.
95. Cannon PJ, Heinemann HO, Albert MS, et al. "Contraction" alkalosis after diuresis of edematous patients with ethacrynic acid. *Ann Intern Med* 62:979, 1965.
96. Garella S, Chang BS, Kahn SI. Dilution acidosis and contraction alkalosis: Review of a concept. *Kidney Int* 8:279, 1975.
97. DuBose TD Jr, Good DW. Effect of diuretics on renal acid-base transport. *Semin Nephrol* 8:282, 1988.
98. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Adverse reactions to spironolactone. *JAMA* 225:40, 1973.
99. Gabow PA, Moore S, Schrier RW. Spironolactone-induced hyperchloremic acidosis in cirrhosis. *Ann Intern Med* 90:338, 1979.
100. Ashraf N, Locksley R, Arief AI. Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients. *Am J Med* 70:1163, 1981.
101. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single-dose challenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 110:24, 1989.
102. Szatalowicz VL, Miller PD, Lacher JW, et al. Comparative effects of diuretics on renal water excretion in hyponatremic oedematous disorders. *Clin Sci* 62:345, 1982.
103. Kahn AM. Effect of diuretics on the renal handling of urate. *Semin Nephrol* 8:305, 1988.
104. Langford HG, Blafox MD, Borhani NO, et al. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med* 147:645, 1987.
105. Kahn AM. Indirect coupling between sodium and urate transport in the proximal tubule. *Kidney Int* 36:378, 1989.
106. Weinman EJ, Eknoyan G, Suki WN. The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid. *J Clin Invest* 55:283, 1975.
107. Steele TH, Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am J Med* 47:564, 1969.

108. Liang MH, Fries JF. Asymptomatic hyperuricemia: The case for conservative management. *Ann Intern Med* 88:666, 1978.
109. Swales JD. Magnesium deficiency and diuretics. *Br Med J* 285:1377, 1982.
110. Dorup I, Skajaa K, Clausen T, Kjeldsen K. Reduced concentrations of potassium, magnesium, and sodium-potassium pumps in human skeletal muscle during treatment with diuretics. *Br Med J* 296:455, 1988.
111. Ryan MP. Diuretics and potassium/magnesium depletion. Directions for treatment. *Am J Med* 82(suppl 3A):38, 1987.
112. Quamme GA. Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. *Kidney Int* 52:1180, 1997.
113. Dai L-J, Friedman PA, Quamme GA. Cellular mechanisms of chlorothiazide and potassium depletion on Mg^{2+} uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Kidney Int* 51:1008, 1997.
114. Dyckner T, Wester P-O, Widman L. Amiloride prevents thiazide-induced intracellular potassium and magnesium losses. *Acta Med Scand* 224:25, 1988.
115. Brater D, Voelker JR. Use of diuretics in patients with renal disease, in Bennett WM, McCarron DA (eds): *Contemporary Issues in Nephrology. Pharmacotherapy of Renal Disease and Hypertension*. New York, Churchill Livingstone, 1987.
116. Voelker JR, Cartwright-Brown D, Anderson S, et al. Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 32:572, 1987.
117. Pinzani M, Daskalopoulos G, Laffi G, et al. Altered furosemide pharmacokinetics in chronic alcoholic liver disease with ascites contributes to diuretic resistance. *Gastroenterology* 92:294, 1987.
118. Friedman PA. Biochemistry and pharmacology of diuretics. *Semin Nephrol* 8:198, 1988.
119. Rane A, Villeneuve JP, Stone WJ, et al. Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and in uremia. *Clin Pharmacol Ther* 24:199, 1978.
120. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: Its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 114:886, 1991.
121. Odlund BOG, Freeman B. Diuretic resistance: Reduced bioavailability and effect of oral frusemide. *Br Med J* 280:1577, 1980.
122. Vasko MR, Brown-Cartwright D, Knochel JP, et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med* 102:314, 1985.
123. Fredrick MJ, Pound DC, Hall SD, Brater DC. Furosemide absorption in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 49:241, 1991.
124. Kramer BK, Schweda F, Rieger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 106:90, 1999.
125. Reubi FC, Cottier PT. Effect of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation* 23:200, 1961.
126. Wollam GL, Tarazi RC, Bravo EL, Dustan HP. Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. *Am J Med* 72:929, 1982.
127. Dargie HJ, Allison MEM, Kennedy AC, Gray MJB. High dosage metolazone in chronic renal failure. *Br Med J* 4:196, 1972.
128. Brater DC, Anderson S, Brown-Cartwright D. Response to furosemide in chronic renal insufficiency: Rationale for limited doses. *Clin Pharmacol Ther* 40:134, 1986.
129. Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. High dose frusemide in acute renal failure: A controlled trial. *Clin Nephrol* 15:90, 1981.
130. Gallagher KL, Jones JK. Furosemide-induced ototoxicity. *Ann Intern Med* 91:744, 1979.
131. Ferrary E, Bernard C, Oudar O, et al. Sodium transfer from endolymph through a luminal amiloride-sensitive channel. *Am J Physiol* 257:F182, 1989.
132. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Random comparative study of efficacy of furosemide vs spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites: Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 84:961, 1983.
133. Fogel MR, Sawhney VK, Neal EA, et al. Diuresis in the ascitic patient: A randomized controlled trial of three regimens. *J Clin Gastroenterol* 3(suppl 1):73, 1981.

134. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 27:264, 1998.
135. Inoue M, Okajima K, Itoh K, et al. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int* 32:198, 1987.
136. Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Binding inhibitors restore furosemide potency in tubule fluid containing albumin. *Kidney Int* 40:418, 1991.
137. Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Intratubular albumin blunts the response to furosemide—A mechanism for diuretic resistance in the nephrotic syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 252:1097, 1990.
138. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 55:629, 1999.
139. van Meyel JJM, Smits P, Russel FGM, et al. Diuretic efficiency of furosemide during continuous administration versus bolus injection in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 51:440, 1992.
140. Oster JR, Epstein M, Smoller S. Combination therapy with thiazide-type and loop diuretic agents for resistant sodium retention. *Ann Intern Med* 99:405, 1983.
141. Kiyingi A, Field MJ, Pawsey CC, et al. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet* 335:29, 1990.
142. Fliser D, Schroter M, Neubeck N, Ritz E. Coadministration of thiazide diuretics increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 46:482, 1994.
143. Wald H, Scherzer P, Popovtzer MM. Na,K-ATPase in isolated nephron segments in rats with experimental heart failure. *Circ Res* 68:1051, 1991.
144. Brest AN, Sellar R, Onesti G, et al. Clinical selection of diuretic drugs in the management of cardiac edema. *Am J Cardiol* 22:168, 1968.
145. Millard RW, Higgins CB, Franklin D, Vatner SF. Regulation of the renal circulation during severe exercise in normal dogs and dogs with experimental heart failure. *Circ Res* 31:881, 1972.
146. Ring-Larsen H, Hendriksen JH, Wilken C, et al. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: Effect of posture. *Br Med J* 292:1351, 1986.
147. Karnad DR, Tembulkar P, Abraham P, Desai NK. Head-down tilt as a physiologic diuretic in normal controls and in patients with fluid retaining states. *Lancet* 2:525, 1987.
148. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Clinical competence in continuous arteriovenous hemofiltration. *Ann Intern Med* 108:900, 1988.
149. Marenzi G, Grazi S, Giraldo F, et al. Interrelation of humoral factors, hemodynamics, and fluid and salt metabolism in congestive heart failure: Effects of extracorporeal ultrafiltration. *Am J Med* 94:49, 1993.
150. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: Failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 96:191, 1994.
151. Patak RV, Fadem SZ, Rosenblatt SG, et al. Diuretic-induced changes in renal blood flow and prostaglandin E excretion in the dog. *Am J Physiol* 236:F494, 1979.
152. Wilson TW, Loadholt CB, Privitera PJ, Halushka PV. Furosemide increases 6-keto-prostaglandin F₁ alpha. Relation to natriuresis, vasodilation, and renin release. *Hypertension* 4:634, 1982.
153. Kirchner KA, Brandon S, Mueller RA, et al. Mechanism of attenuated hydrochlorothiazide response during indomethacin administration. *Kidney Int* 31:1097, 1987.
154. Bourland WA, Day DK, Williams HE. The role of the kidney in the early nondiuretic action of furosemide to reduce elevated left atrial pressure in the hypervolemic dog. *J Pharmacol Exp Ther* 202:221, 1977.
155. Johnston GD, Hiatt WR, Nies AS, et al. Factors modulating the early nondiuretic vascular effects of furosemide in man. The possible role of renal prostaglandins. *Circ Res* 53:630, 1983.
156. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, et al. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 288:1087, 1973.
157. Brater DC. Analysis of the effect of indomethacin on the response to furosemide in man: Effect of dose of furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 210:386, 1979.

158. Laiwah ACY, Mactier RA. Antagonist effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on furosemide-induced diuresis in cardiac failure. *Br Med J* 283:714, 1981.
159. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 32:1, 1987.
160. Puddey IE, Beilin EJ, Vandongen R, et al. Differential effects of sulindac and indomethacin on blood pressure in treated essential hypertensive subjects. *Clin Sci* 69:327, 1985.
161. Wong DG, Spence JD, Lamki L, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on control of hypertension by β -blockers and diuretics. *Lancet* 1:997, 1986.
162. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 310:347, 1984.
163. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 103:1, 1985.
164. Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T, et al. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology* 92:1859, 1987.

Estados edematosos

El edema se define como una inflamación palpable producida por la expansión del volumen de líquido intersticial. Son diversas las situaciones clínicas que se asocian con el desarrollo de edemas, incluyendo la insuficiencia cardíaca, la cirrosis y el síndrome nefrótico. Este Capítulo revisará los principios básicos que gobiernan la fisiopatología de la formación del edema y el tratamiento de los diferentes estados edematosos. Se recomienda la revisión del uso clínico de diuréticos que se presenta en el Capítulo 15 antes de proceder con este tema, dado que estos agentes constituyen la base de la terapia para la mayoría de los estados edematosos generalizados.

FISIOPATOLOGÍA DE LA FORMACIÓN DEL EDEMA

Existen dos pasos básicos que participan en la formación del edema:

- Se produce una *alteración en la hemodinámica capilar* que favorece el movimiento de líquidos desde el espacio vascular hacia el intersticio.
- *El riñón retiene agua y Na^+ procedentes de la dieta.*

La importancia de los riñones en el desarrollo del edema no debe subestimarse. El edema no se hace aparente clínicamente hasta que el volumen intersticial ha aumentado por lo menos de 2,5 a 3 litros. Dado que el volumen plasmático normal es de solamente unos tres litros, los pacientes edematosos desarrollarían una intensa hemoconcentración y un *shock* si el líquido del edema solamente se derivara del plasma.

Estas complicaciones no se producen a causa de la secuencia que se muestra en la Figura 16-1. El movimiento inicial de líquidos desde el espacio vascular hacia el intersticio reduce el volumen plasmático y en consecuencia la perfusión tisular. En respuesta a estos cambios, el riñón retiene Na^+ y agua (véase Cap. 8). Parte de este líquido perma-

nece en el espacio vascular, lo que devuelve a la normalidad el volumen de plasma. Sin embargo, debido a la alteración en la hemodinámica capilar, la mayoría del líquido retenido entra en el intersticio y llega a hacerse aparente en forma de edema. El efecto final es una marcada expansión del volumen extracelular total (en forma de edema) y se mantiene el volumen de plasma cerca de los niveles normales.

Este ejemplo ilustra un punto importante al que volveremos en las secciones referentes a la terapia: en la mayoría de los estados edematosos, la retención renal de Na^+ y de agua es una compensación *apropiada* por cuanto que restaura la perfusión tisular, incluso aunque aumenta el grado de edema. Por otro lado, al eliminar el líquido del edema con un tratamiento diurético se mejorarán los síntomas, pero puede disminuir ocasionalmente la perfusión tisular hasta niveles que tengan un significado clínico.

Los efectos hemodinámicos son algo distintos cuando la alteración primaria es una retención *inapropiada* del líquido por el riñón. En esta situación, están expandidos los volúmenes tanto plasmático como intersticial y no existe un efecto hemodinámico nocivo cuando se elimina el exceso de líquidos. Esto es un ejemplo de sobrellenado del árbol vascular, a diferencia del insuficiente llenado descrito antes. Se produce en la mayoría de los casos con las enfermedades renales primarias, pero se puede ver también en la cirrosis precoz y con el uso de ciertos fármacos.

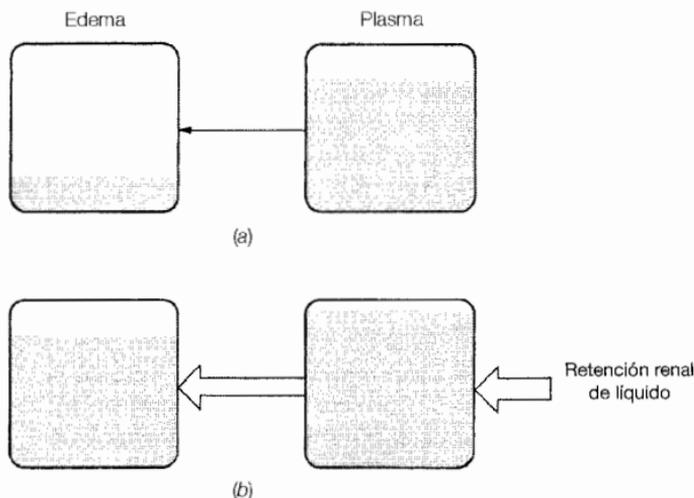


Figura 16-1. Fisiopatología de la formación del edema cuando existe una alteración en la hemodinámica capilar, tal como una presión hidráulica capilar elevada, que favorece el movimiento de líquidos fuera del espacio vascular y hacia el intersticio. El volumen plasmático normal se muestra como la totalidad del cuadrado de plasma. El área sombreada en el cuadrado del edema se refiere al aumento del volumen de líquido intersticial en forma de edema. La reducción inicial en el volumen plasmático producida por la pérdida de líquidos hacia el interior del intersticio (a) estimula la retención renal de Na^+ y de agua (b). Esto restaura de forma apropiada el volumen plasmático hacia la normalidad, pero, a causa de la hemodinámica capilar alterada, gran parte del líquido retenido entra en el intersticio y se hace aparente como edema.

Hemodinámica capilar

El intercambio de líquidos entre el plasma y el intersticio está determinado por las presiones hidráulica y oncótica en cada compartimiento. La relación entre estos parámetros se puede expresar por la Ley de Starling (véase Cap. 7)¹⁻³.

$$\begin{aligned} \text{Filtrado neto} &= LpS (\Delta \text{ presión hidráulica} - \Delta \text{ presión oncótica}) \\ &= LpS [(P_{\text{cap}} - P_{\text{if}}) - \sigma (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{if}})] \end{aligned} \quad (16-1)$$

Donde Lp es la unidad de permeabilidad o porosidad de la pared capilar, S es el área de superficie disponible para la filtración, P_{cap} y P_{if} son las presiones hidráulicas del capilar y del líquido intersticial, π_{cap} y π_{if} son las presiones oncóticas capilares y del líquido intersticial, y σ representa el coeficiente de reflexión de las proteínas a través de la pared capilar (con valores que oscilan entre 0 si son completamente permeables y 1 si son completamente impermeables).

Los valores normales para las fuerzas de Starling en los humanos y animales de experimentación son inciertas, sobre todo debido a las dificultades para medir estos parámetros (con la excepción de la presión oncótica capilar). Además, la hemodinámica capilar no es necesariamente uniforme dentro de un órgano (dado que pueden encontrarse capilares tanto abiertos como cerrados), y que los capilares de diferentes órganos tienen características de hemodinámica y permeabilidad peculiares.

A pesar de estas dificultades, se han identificado importantes diferencias en la magnitud de las fuerzas de Starling en el músculo esquelético y el tejido subcutáneo (los puntos del edema periférico), el hígado y el pulmón (Tabla 16-1)^{2,4,5}. Los valores aproximadamente normales en el capilar del músculo esquelético se muestran en la Figura 16-2. Como se puede ver, la presión hidráulica capilar media (17 mm Hg), que empuja a los líquidos fuera del capilar, y la presión oncótica del plasma (28 mm Hg), que tira de los líquidos hacia dentro del espacio vascular, son cuantitativamente las más importantes. Existe normalmente un pequeño gradiente medio de unos 0,3 mm Hg que favorece la filtración hacia fuera del espacio vascular*; el líquido que se filtra vuelve entonces a la circulación sistémica a través de los linfáticos, de manera que se impide la acumulación de líquidos en el intersticio.

Las fuerzas de Starling son sustancialmente diferentes en el hígado. Los sinusoides hepáticos son muy permeables a las proteínas; como resultado, las presiones oncóticas capilar e intersticial son aproximadamente iguales, y existe un gradiente de presión oncótica transcápilar pequeño². El efecto neto es que *el gradiente de presión hidráulica que favorece la filtración carece esencialmente de oposición*. En cierto grado, la filtración se reduce al mínimo por una presión hidráulica capilar más baja en el músculo esquelético, dado que aproximadamente las dos terceras partes del flujo de sangre hepática se derivan de la vena portal, un sistema de baja presión. Aún así, existe todavía un gra-

* Este gradiente no es uniforme dentro de la circulación capilar. La presión hidráulica dentro de la mayoría de los capilares es relativamente alta y de unos 25 a 30 mm Hg, lo que da lugar a la filtración a lo largo del capilar^{1,3,6}. La mayoría de este exceso de líquido vuelve al espacio vascular en las vénulas poscapilares altamente permeables, donde la presión hidráulica desciende a 10 mm Hg, un nivel por debajo del gradiente de presión oncótica².

Tabla 16-1. Valores normales aproximados para las fuerzas de Starling en músculo esquelético y pulmón^a

| | Músculo esquelético | Alvéolos |
|---|---------------------|----------|
| Presión hidráulica: | | |
| Capilar (media) | 17,3 | 8 |
| Intersticio | -3,0 | -2 |
| Gradiente medio | 20,3 | 10 |
| Presión oncótica: | | |
| Capilar (media) | 28 | 26 |
| Intersticio | 8 | 18 |
| Gradiente medio | 20 | 8 |
| Gradiente neto que favorece la filtración ($\Delta P - \Delta \pi$) | 0,3 | 2 |

^a Las unidades son milímetros de mercurio. Los valores proceden de las referencias 1, 2 y 4.

diente mayor que favorece la filtración; sin embargo, no se suele producir edema, dado que el líquido que se filtra es de nuevo eliminado por los linfáticos.

Los capilares alveolares son algo parecidos a los sinusoides hepáticos. Tienen una presión hidráulica capilar relativamente baja (debida a la perfusión procedente del sistema de baja presión en el ventrículo derecho), pero también son más permeables a las proteínas que el músculo esquelético, lo que da lugar a un gradiente de presión oncótica transcápilar más bajo (Tabla 16-1)^{4,5}. El significado clínico de esta diferencia se expondrá más abajo.

Formación de edemas. El desarrollo del edema necesita de la alteración en una o más fuerzas de Starling en una dirección que favorezca un aumento en el filtrado neto. Esto puede estar producido por una elevación en la presión hidráulica capilar, permeabilidad capilar o presión oncótica intersticial, o por una reducción en la presión oncótica del plasma (Tabla 16-2). El edema puede estar también inducido por una obstrucción linfática, dado que el líquido que se filtra con normalidad no es devuelto a la circulación sistémica.

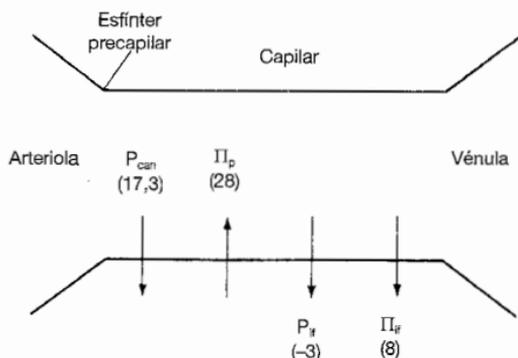


Figura 16-2. Representación esquemática de los factores hemodinámicos que controlan el movimiento de líquidos a través de la pared capilar en el tejido subcutáneo. Los números entre paréntesis representan los valores normales aproximados, en milímetros de mercurio, para cada uno de los factores. El valor negativo para P_{if} está probablemente generado por la eliminación de líquido intersticial por los vasos linfáticos. El efecto neto es un pequeño gradiente que favorece la filtración de 0,3 mm Hg.

Aumento en la presión hidráulica capilar. La presión hidráulica capilar, aunque está generada por la contracción cardíaca, es relativamente insensible a las alteraciones de la presión arterial. Esta estabilidad se debe a cambios autorregulados en la resistencia en el esfínter precapilar (Fig. 16-2), que determinan el grado en el que la presión arterial se transmite a la capilar (véase pág. 250). Por ejemplo, si la presión arterial se eleva, el esfínter se constriñe, y reduce al mínimo la elevación en la presión hidráulica capilar. Esto explica por qué pacientes con hipertensión no desarrollan edema. Por el contrario, el

Tabla 16-2. Principales causas de los estados edematosos

Presión hidráulica capilar aumentada

A. Volumen plasmático aumentado debido a la retención renal de Na^+

1. Insuficiencia cardíaca, incluyendo *cor pulmonale*
2. Retención primaria renal de Na^+
 - a. Enfermedad renal, incluyendo el síndrome nefrótico
 - b. Fármacos: minoxidil, diazóxido, bloqueadores de los canales de calcio (?), fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fludrocortisona, estrógenos
 - c. Edema por realimentación
 - d. Cirrosis hepática temprana
3. Edema premenstrual y de la gestación
4. Edema idiopático, cuando está inducido por diuréticos

B. Obstrucción venosa

1. Cirrosis hepática u obstrucción de venas hepáticas.
2. Edema pulmonar agudo.
3. Obstrucción venosa local

C. Disminución de la resistencia arteriolar

1. Bloqueadores de los canales de calcio (?)
2. Edema idiopático (?)

Presión oncótica disminuida (primaria cuando la concentración de albúmina plasmática es $<1,5\text{-}2$ g/dl)

A. Pérdida de proteínas

1. Síndrome nefrótico
2. Enteropatía pierdeproteínas

B. Reducción en la síntesis de albúmina

1. Enfermedad hepática
2. Malnutrición

Aumento de la permeabilidad capilar

- A. Edema idiopático (?)
- B. Quemaduras
- C. Traumatismos
- D. Inflamación o sepsis
- E. Reacciones alérgicas, incluyendo ciertas formas de angioedema
- F. Síndrome de distrés respiratorio del adulto
- G. Diabetes mellitus
- H. Tratamiento con interleuquina 2
- I. Ascitis maligna

Obstrucción linfática o presión oncótica intersticial aumentada

- A. Agrandamiento ganglionar debido a tumores malignos
- B. Hipotiroidismo
- C. Ascitis maligna

esfínter se dilata cuando la presión arterial se reduce. Esto reduce la caída de presión a través del esfínter, lo que permite que se mantenga la presión capilar (así como el flujo sanguíneo).

A diferencia de ello, la resistencia en el extremo venoso del capilar no está bien regulada. En consecuencia, los cambios en la presión venosa producen en alteraciones paralelas en la presión hidráulica capilar. La presión venosa se eleva en dos situaciones: (1) cuando se expande el volumen sanguíneo, aumentando el volumen en el sistema venoso y (2) cuando existe una obstrucción venosa. Los ejemplos de edema debidos a expansión de volumen comprenden la insuficiencia cardíaca y las enfermedades renales; el edema debido a obstrucción venosa, por otro lado, se ve con frecuencia en la cirrosis, en donde existe un marcado aumento en la presión hepática sinusoidal, y con la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores.

Descenso en la presión oncótica del plasma. La hipoalbuminemia debida a pérdidas de albúmina por la orina en el síndrome nefrótico o por una menor síntesis hepática de albúmina es otra causa potencial de edema. Sin embargo, la hipoalbuminemia aislada puede ser una causa de edema menos común de lo que antes se sospechaba (véase «Factores de seguridad», más adelante).

Mayor permeabilidad capilar. Un aumento en la permeabilidad capilar debido a una lesión vascular favorece el desarrollo de edema tanto directamente como permitiendo que la albúmina se mueva hacia el intersticio, disminuyendo así el gradiente de presión oncótica. Este problema puede llegar a ser operativo en los siguientes contextos clínicos:

- Quemaduras, en las que tanto la histamina como los radicales libres de oxígeno pueden inducir una lesión microvascular⁷.
- Tratamiento con interleuquina 2, que parece aumentar directamente la permeabilidad capilar^{8,9}.
- Síndromes de rotura capilar idiopática episódica, que pueden estar mediados por una mayor expresión de los receptores de interleuquina 2 o por células mononucleares circulantes o por una mayor generación de quininas¹⁰⁻¹³. Los pacientes afectados tienen a menudo una gammopatía monoclonal asociada y, durante los episodios, tienen una salida masiva de líquidos y proteínas fuera del espacio vascular, con aumentos del hematócrito de forma aguda hasta cifras tan elevadas como un 70%-80%¹². La tasa de mortalidad es muy elevada en esta situación. Algunas pruebas preliminares sugieren que la combinación de aminofilina (un inhibidor de la fosfodiesterasa) y de terbutalina (un agonista β_2 -adrenérgico relativamente selectivo) puede impedir el desarrollo de estos episodios¹². Sin embargo, no está claro por qué estos fármacos son eficaces.
- Cualquiera de las situaciones que se asocian con el síndrome de distrés respiratorio del adulto (Tabla 16-2). En este trastorno, la liberación de citoquinas inducida por la sepsis o la isquemia, tales como la interleuquina 1, interleuquina 8 o factor de necrosis tumoral, pueden tener una importante función en el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, al menos en parte a través del reclutamiento de neutrófilos¹⁴⁻¹⁶.

La permeabilidad capilar está también moderadamente aumentada en los pacientes con diabetes mellitus^{17,18}. Esta anomalía puede estar mediada en parte por una acumulación inducida por la hiperglucemia tanto de diacilglicerol (con la consiguiente activación de la proteinquinasa C (véase Fig. 6-3); como de productos finales con una avanzada glicosilación que derivan de la combinación de la glucosa con proteínas circulantes^{19,20}. El efecto neto es favorecer la intensidad del edema, que en estos pacientes se debe por lo general a una insuficiencia cardíaca o al síndrome nefrótico.

Obstrucción linfática o aumento de la presión oncótica intersticial. La obstrucción de los linfáticos es una causa poco habitual de edema que se produce con la máxima frecuencia con el agrandamiento de los ganglios linfáticos debido a tumores malignos. Este proceso se llama linfoedema²¹. Por otro lado, con el hipotiroidismo (mixoedema), se produce un marcado aumento en la acumulación intersticial de albúmina y de otras proteínas²². Aunque esto puede deberse en parte a una elevación de la permeabilidad capilar, el exceso de líquidos y proteínas intersticiales debería normalmente ser devuelto a la circulación sistémica por los linfáticos. Sin embargo, en el mixoedema el flujo linfático es bajo o normal²², y no aumentado como en otros estados edematosos²³. Esto puede ser debido a la unión de las proteínas filtradas a un exceso de mucopolisacáridos intersticiales, impidiendo así su eliminación por los linfáticos²².

Es importante establecer el diagnóstico de estas formas de edema, dado que no se deben tratar con diuréticos. Cuando se administran diuréticos para tratar las formas habituales de edema periférico, la pérdida inicial de líquido proviene del espacio intravascular. La consiguiente reducción en la presión venosa y por tanto intracapilar permite que se movilice el líquido del edema y que se mantenga el volumen plasmático. Sin embargo, esta secuencia no se produce con el mixoedema o con la obstrucción linfática, dado que el líquido del edema no se puede movilizar hacia el espacio vascular. Se aplican consideraciones parecidas al edema periférico debido a una enfermedad venosa localizada de las extremidades inferiores.

Factores de seguridad. Dado que normalmente existe un pequeño gradiente que favorece la filtración, podría esperarse que incluso un pequeño cambio en estas fuerzas hemodinámicas pudiera dar lugar a un edema. Sin embargo, las observaciones experimentales y clínicas indican que debe haber por lo menos *un aumento de 15 mm Hg en el gradiente que favorece la filtración antes de que se pueda detectar edema*^{1,2,5}. Tres factores contribuyen a esta respuesta protectora:

- El aumento del flujo linfático puede inicialmente eliminar el exceso de filtrado.
- La entrada de líquido dentro del intersticio disminuye la presión oncótica intersticial, tanto por dilución como por una eliminación mediada por los linfáticos de las proteínas intersticiales. Por ejemplo, la presión oncótica intersticial cae a niveles muy bajos en la insuficiencia cardíaca congestiva, mientras que la presión oncótica del plasma es relativamente normal²⁴. El aumento asociado del gradiente de presión oncótica transcápilar ($\pi_{\text{capD}} - \pi_{\text{ti}}$) contrarresta el aumento en la presión hidráulica capilar, minimizando así el grado de formación de edema.
- El aumento en el volumen de líquido intersticial aumentará la presión hidráulica; no se puede producir un edema hasta que el valor normalmente negativo (generado por la eliminación del fluido linfático) se haga positivo¹.

Como ejemplo, dos factores de seguridad limitan el grado de formación de ascitis en los pacientes con cirrosis. El aumento en el flujo linfático (que puede aumentar más de diez veces a medida que la hipertensión intrasinusoidal aumenta el ritmo de filtrado) proporciona la protección inicial. Sin embargo, una vez que la tasa de movimiento de líquidos fuera de los sinusoides es suficiente como para sobrepasar la capacidad de los linfáticos para eliminar el exceso de líquido, la consiguiente elevación en la presión intraperitoneal eventualmente limita la acumulación continuada de líquido en el peritoneo^{25,26}.

Hipoalbuminemia y edema. La magnitud de la reducción que se puede producir en la presión oncótica intersticial está en relación con sus niveles basales. Si, tal y como se enumera en la Tabla 16-1, el valor normal en el músculo esquelético y en el tejido subcutáneo es de solamente 8 mm Hg, entonces la pérdida de proteínas intersticiales sólo podría suponer un factor de seguridad máximo de solamente 8 mm Hg. Sin embargo, estudios más recientes sugieren que el nivel normal en los humanos puede ser tan alto como de entre 12 y 15 mm Hg²⁷⁻²⁹.

La importancia clínica potencial de esta observación puede ilustrarse por estudios en pacientes con una intensa proteinuria debida al síndrome nefrótico. En esta enfermedad, la caída en la concentración plasmática de albúmina da lugar a un descenso paralelo en la presión oncótica intersticial como resultado de que una menor entrada de albúmina dentro del intersticio (Fig. 16-3). Como resultado, *el gradiente de presión oncótica transcapilar se mantiene* inicialmente, con un factor de protección que aumenta hasta el doble si la presión oncótica intersticial es de 12 a 15 mm Hg en lugar de 8 mm Hg.

Las funciones relativas de la hypoalbuminemia y la retención primaria renal de sodio (inducida por la enfermedad subyacente) en pacientes individuales con el síndrome nefrótico parecen ser variables³⁰. Algunos hallazgos tanto en animales como en seres humanos con el síndrome nefrótico son compatibles con la hipótesis de que la retención de Na^+ , y no la hypoalbuminemia, es la responsable primitiva de la formación de edema²⁹⁻³⁵.

- La enfermedad de cambios mínimos es una causa frecuente de síndrome nefrótico. Cuando los corticoesteroides consiguen inducir una remisión, existe un aumento en el filtrado glomerular y un aumento sustancial en la excreción de sodio (con resolución parcial del edema) *antes de que se produzca ninguna elevación significativa en la concentración plasmática de albúmina* (Fig. 16-4)³⁵. Este hallazgo sugiere que la enfermedad renal, y no la hypoalbuminemia, es la responsable de la retención inicial de Na^+ .
- Si la falta de llenado debido a la hypoalbuminemia fuera el factor iniciante primario en la formación del edema, entonces la eliminación del edema con los diuréticos debería conducir a una depleción de volumen plasmático y a una elevación de las cifras de urea. Sin embargo, el volumen plasmático parece permanecer relativamente constante en esta situación a menos que se produzca un exceso de eliminación de líquidos³¹.

Los modelos experimentales de enfermedad glomerular muestran un aumento primario en la reabsorción de Na^+ que parece tener lugar en los túbulos colectores^{33,36}. Todavía no se sabe con exactitud cómo se produce esto^{34,37}. Otros estudios, sin embargo, sugieren que al menos en algunos pacientes la hypoalbuminemia tiene una función importante³⁸.

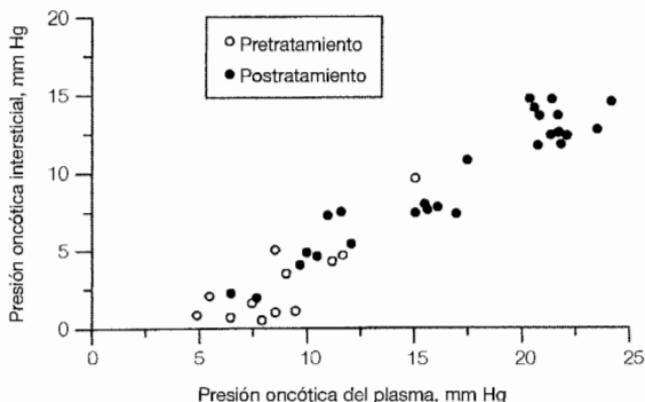


Figura 16-3. Relaciones entre las presiones oncóticas intersticiales y plasmáticas en pacientes nefróticos con enfermedad de cambios mínimos antes (círculos vacíos) y después (círculos negros) de la remisión de la proteinuria inducida por corticoesteroides. Estos valores están reducidos en paralelo durante la enfermedad activa con pocos cambios en el gradiente de presión oncótica transcápilar. (Adaptado de Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB, Dorhout Mees EJ, *Nephron* 40:391, 1985, con autorización.)

- La administración de albúmina para subir la presión oncótica del plasma puede aumentar la excreción de sodio y dar lugar a la resolución del edema en algunos pacientes^{39,40}.
- Algunos pacientes tienen unas tasas muy bajas de excreción de sodio, una elevada actividad de renina plasmática y síntomas de hipovolemia^{41,42}.

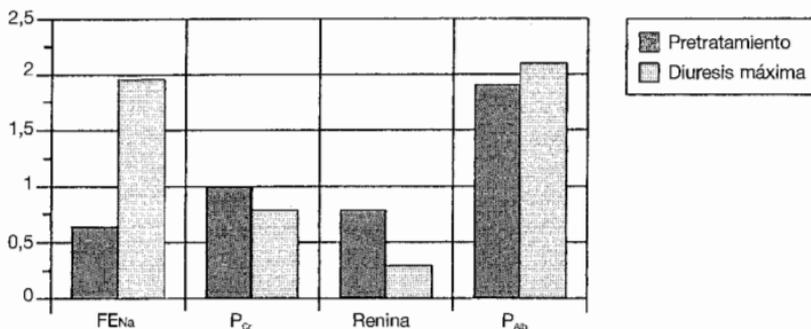


Figura 16-4. Cambios en la excreción fraccional de Na⁺ (porcentaje), concentración plasmática de creatinina (mg/dl), actividad de renina plasmática (ng/ml/h) y concentración plasmática de albúmina (g/dl) antes de la terapia con corticoesteroides, durante el pico de diuresis y después de que se haya inducido la remisión. El pico de diuresis se asocia con un descenso en la concentración plasmática de creatinina y la actividad de renina plasmática hacia lo normal, pero se produce antes de que haya ningún aumento significativo en la concentración de albúmina plasmática. (Tomado de Koomans HA, Boer WH, Dorhout Mees EJ, *Nephron* 47:173, 1987, utilizado con autorización.)

Una hipoalbuminemia aguda e intensa es una situación en la que se puede producir un edema por bajo llenado. En los pacientes con hipoalbuminemia grave (albúmina plasmática de menos de 1,5 g/dl), el lavado de la presión oncótica intersticial podría llegar eventualmente a ser completo, lo que daría lugar a una reducción en el gradiente de presión oncótica transcápsular y a una tendencia al bajo llenado⁴². Por otro lado, la rápida administración de grandes volúmenes de suero salino a pacientes con una hipovolemia marcada conduce a una hipoalbuminemia aguda, sin que haya tiempo para que disminuya la concentración intersticial de albúmina⁴³. Como resultado, el gradiente de presión oncótica transcápsular se reduce y se puede producir edema periférico antes de que se restauren las presiones normales de llenado intracardiaco.

En resumen, las funciones relativas de la retención renal primaria de sodio y de la hipoalbuminemia con el síndrome nefrótico parecen ser variables en cada paciente^{38,41,42}. Un estudio en niños con enfermedad de cambios mínimos arroja alguna luz sobre los hallazgos a menudo conflictivos⁴¹. Treinta niños con una enfermedad de cambios mínimos en remisión se vigilaron de forma cuidadosa y se estudiaron a los pocos días del comienzo de una recaída indicada por hallazgos persistentes de 3+ en la tira urinaria para proteínas. Cuando se estudiaron los niños por primera vez, se encontraron tres grupos diferentes:

- Nueve niños eran relativamente normoalbuminémicos [concentración media plasmática de albúmina de 3,7 g/dl (37 g/l)]. Tenían una excreción fraccional de sodio reducida y signos de una ligera expansión de volumen (ganancia de peso, aumento de volumen sanguíneo) pero no tenían edema manifiesto. Estos hallazgos parecen representar una retención renal primaria de sodio.
- Ocho niños tenían edema, un síndrome nefrótico manifiesto, y una concentración plasmática media de albúmina de 1,8 g/dl (18 g/l), pero no tenían signos de hipovolemia.
- Trece niños tenían edema, un síndrome nefrótico manifiesto, una concentración plasmática media de albúmina de 1,6 g/dl (16 g/l) y claras muestras de hipovolemia, proporcionadas por uno o más síntomas sugerentes de depleción de volumen (taquicardia, vasoconstricción periférica, oliguria) y una considerable elevación en la actividad de renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de aldosterona y norepinefrina. Estos niños tenían también una baja tasa de filtrado glomerular. En uno de los niños, los síntomas y la activación neurohumoral se mejoraron de forma transitoria con infusión de albúmina.

Edema pulmonar. Como se ha mencionado antes, la circulación pulmonar tiene una mayor permeabilidad basal para la albúmina y por tanto una presión oncótica intersticial más elevada, de aproximadamente 18 mm Hg (Tabla 6-1)^{2,4,5}. Como resultado, existe un factor de seguridad mayor frente al edema debido a la hipoalbuminemia que el que se ve en el músculo esquelético, dado que puede haber un mayor descenso paralelo en la presión oncótica intersticial. Así, en ausencia de una elevación simultánea en las presiones capilares pulmonares y de la aurícula izquierda, no se suele ver un edema de pulmón con hipoalbuminemia, incluso con concentraciones plasmáticas de albúmina agudas lo suficientemente bajas como para inducir un edema periférico⁴³.

Kwashiorkor. El edema es común en el síndrome de malnutrición denominado Kwashiorkor. Esta complicación se ha atribuido a la hipoalbuminemia, pero lo expuesto anteriormente arroja algunas dudas sobre esta hipótesis. Como alternativa, se ha sugerido que una mayor generación de cisteinileucotrienos puede ser de importancia primaria en el edema del Kwashiorkor, al aumentar la permeabilidad capilar⁴⁴.

Retención renal de sodio

La retención de líquidos por el riñón en los estados edematosos es el resultado de uno de los dos mecanismos básicos. En algunos pacientes, el problema primario es una incapacidad para excretar el Na^+ y el agua que se han ingerido. Esto se produce con la máxima frecuencia en pacientes con una enfermedad renal, tal como el síndrome nefrótico o las glomerulonefritis, tal como se ha explicado antes^{33,36,37}. Con mayor frecuencia, la retención renal de líquidos es una *respuesta compensatoria apropiada* para una depleción de volumen efectivo arterial o circulante, con una concentración urinaria de Na^+ a menudo inferior a 25 meq/L (Fig. 16-1)^{45,46}. Como se revisó en detalle en el Capítulo 8, el volumen circulante eficaz es una entidad de difícil medición que se refiere a la presión que está perfundiendo a los barorreceptores arteriales, tales como los del seno carotídeo y de la arteriola aferente glomerular⁴⁶. En la mayoría de los casos, el volumen circulante eficaz es directamente proporcional al gasto cardíaco. Así, cuando se reduce el gasto cardíaco a causa de una enfermedad cardíaca subyacente, el riñón intenta restaurar el volumen efectivo circulante reteniendo Na^+ y agua.

Sin embargo, la perfusión tisular efectiva y el gasto cardíaco no siempre están relacionados, dado que el primero también se puede reducir por un descenso en la resistencia vascular periférica⁴⁶. Por ejemplo, la creación de una fístula arteriovenosa se asocia con una ausencia inicial de cambios en el gasto cardíaco, aunque la perfusión tisular se reduce dado que la sangre que fluye a través de la fístula está cortocircuitando la circulación capilar. En respuesta a este cambio hemodinámico, el riñón retiene Na^+ y agua, y aumentan así el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco⁴⁷. El nuevo estado de equilibrio se caracteriza por un gasto cardíaco que excede al nivel basal por una cantidad igual al flujo a través de la fístula.

Una correlación clínica habitual de este experimento se produce en los pacientes con cirrosis y ascitis, que a menudo tienen un gasto cardíaco elevado⁴⁸. A pesar de ello, se comportan como si tuvieran una depleción de volumen, puesta de manifiesto por una ávida retención renal de Na^+ ⁴⁹ y un aumento progresivo en la secreción de las tres *hormonas hipovolémicas*: renina, norepinefrina y hormona antirretórica (ADH)^{46,50-52}.

La disparidad entre el elevado gasto cardíaco y las respuestas renal y neurohumoral en la cirrosis se deben ambas a una vasodilatación esplácnica y a la presencia de múltiples fístulas arteriovenosas a través del cuerpo, tales como los angiomas en araña de la piel; el efecto neto es una marcada caída de la resistencia vascular sistémica y una reducción en la presión arterial sistémica^{46,53}. Gran parte del gasto cardíaco circula de forma ineficaz, dado que existe una reducción progresiva en la perfusión renal y eventualmente musculocutánea⁵³. (Véase «cirrosis», más adelante, para una explicación de la posible patogénesis de estos cambios hemodinámicos.)

La retención renal de Na^+ y de agua que se observa en la insuficiencia cardiaca o en la cirrosis avanzada es el resultado tanto de una caída inducida por la hipovolemia en la tasa de filtrado glomerular (GFR) y, mucho más importante, de un aumento en la reabsorción tubular. Esta última puede ocurrir en toda la nefrona, en forma de una mayor reabsorción proximal en el asa y en el túbulo colector, que pueden ocurrir todas ellas con la depleción de volumen eficaz⁵⁴⁻⁶⁰. El descenso inicial del volumen circulante efectivo afecta de forma primaria a la nefrona distal según se aumenta la reabsorción de Na^+ en el túbulo colector, una respuesta que está mediada en gran parte por un aumento en la secreción de aldosterona (y quizá una reducción en la liberación de péptidos natriuréticos)^{54,61}. Según progresa la enfermedad, también se estimula la reabsorción proximal⁵⁴, posiblemente como resultado de unos niveles elevados de angiotensina II y del tono neural simpático renal^{61,62}.

Estado compensado. Aunque es indudable que el sistema renina-angiotensina-aldosterona contribuye a la retención de Na^+ en trastornos tales como la insuficiencia cardiaca y la cirrosis, la actividad de renina plasmática es normal en algunos pacientes con estos trastornos^{63,64}. Una explicación parcial para este hallazgo aparentemente paradójico es que el paciente ha entrado en un *estado compensado* en el que la retención inicial de líquidos ha aumentado el retorno venoso al corazón, permitiendo así que se estabilice la hemodinámica sistémica (al menos en el estado de reposo) y ha eliminado el estímulo para que continúe la liberación de renina^{61,63}.

Esta secuencia se muestra en la Figura 16-5, que muestra los cambios que se producen con la constricción crónica de la vena cava torácica inferior, un modelo experimental que simula los cambios que se ven en el fracaso cardiaco en los humanos⁶¹. El nuevo estado de equilibrio que se observa después de seis a siete días se caracteriza por una expansión del volumen plasmático pero con normalización de la presión arterial sistémica, excreción urinaria de Na^+ y liberación de renina y aldosterona.

En muchos pacientes, sin embargo, la insuficiencia cardiaca estable se asocia con una reducción persistente en el gasto cardiaco, y no está claro por qué debe ser normal la actividad de renina plasmática⁶³. Una posible explicación es que la renina circulante puede no reflejar el grado de activación de los sistemas tisulares renina-angiotensina (véase pág. 30). Los estudios en animales con insuficiencia cardiaca congestiva, por ejemplo, han demostrado que existe una activación persistente e inducida por la hipoperfusión del sistema renina-angiotensina *intrarrenal*, aunque las concentraciones plasmáticas de renina y de angiotensina II no están elevadas⁶⁵.

Resumen

El desarrollo del edema requiere tanto una alteración de la hemodinámica capilar (favoreciendo el movimiento de líquidos hacia el intersticio) como retención renal de Na^+ y agua. Cuando predominan los primeros (como con una obstrucción venosa importante), existe una caída inicial en el volumen plasmático. Se produce entonces edema porque la retención compensatoria de Na^+ y de agua que realiza el riñón permite que el volumen de plasma se mantenga a niveles casi normales, mientras que gran parte del exceso de líquidos se acumula en el intersticio (Fig. 16-1).

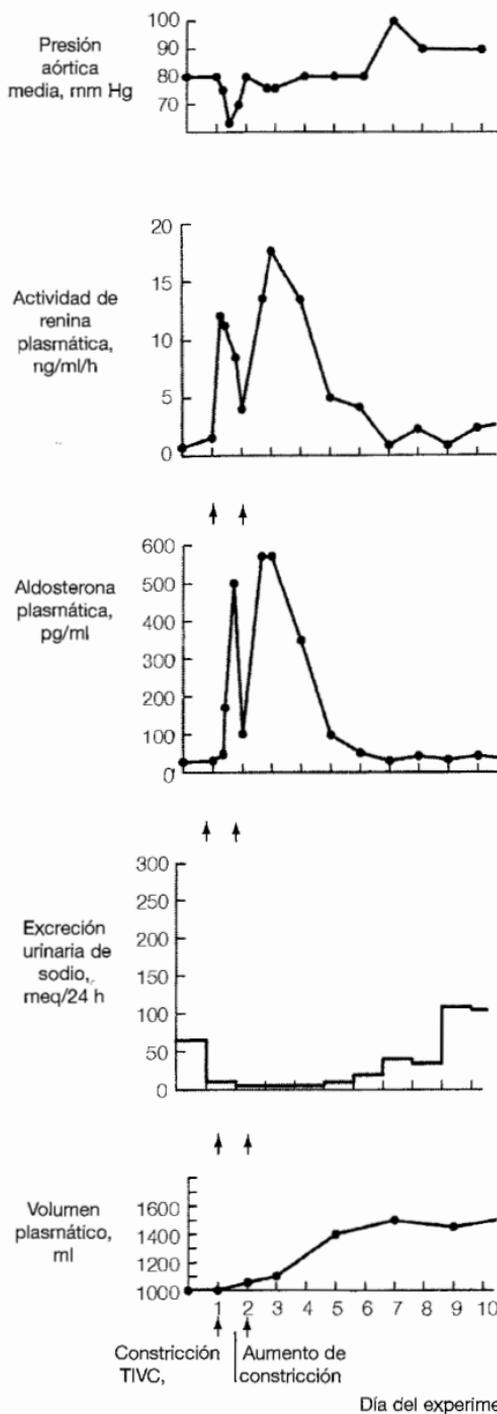


Figura 16-5. Cambios secuenciales en la presión aórtica media, actividad de renina plasmática, concentración plasmática de aldosterona, excreción urinaria de sodio y volumen plasmático en un perro con una constricción torácica moderada de la vena cava inferior. Inicialmente existe hipotensión, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y una marcada reducción en la excreción urinaria de Na^+ . Sin embargo, al día siete se ha conseguido un nuevo estado de equilibrio en el que los niveles de renina y aldosterona y excreción de Na^+ han vuelto a los niveles basales. La expansión asociada del volumen plasmático es la responsable de restaurar el volumen venoso al corazón, lo que permite así que se normalice la hemodinámica sistémica. (Tomado de Watkins L Jr, Burton JA, Haber E, et al, *J Clin Invest* 57:1606, 1976, by copyright permission of the American Society for Clinical Investigation.)

Sin embargo, *no se desarrolla un edema generalizado si se impide la retención de Na⁺ eliminándolo de la dieta*. En esta situación, el movimiento inicial de líquidos hacia el intersticio reduce de forma significativa el volumen plasmático. Esto hace descender tanto las presiones venosa como arterial y en consecuencia la presión hidráulica capilar, y se disminuye de esta forma una entrada adicional de líquidos hacia el intersticio.

Se aplican unas consideraciones parecidas a la insuficiencia cardíaca y a la cirrosis, que también representan procesos en los que existe una depleción del volumen circulante eficaz. Sin embargo, en estos trastornos existe una expansión del volumen plasmático, dado que la retención de líquidos está estimulada no por una caída en el volumen plasmático sino por una reducción primaria bien en el gasto cardíaco o en la resistencia vascular sistémica (debida sobre todo a una vasodilatación esplácnica), respectivamente.

SÍNTOMAS Y DIAGNÓSTICO

La exposición completa de la cantidad de enfermedades que pueden producir insuficiencia cardíaca, cirrosis con síndrome nefrótico, así como los métodos utilizados en su diagnóstico, se encuentra más allá de la perspectiva de este capítulo. El mecanismo de formación del edema y el tratamiento de cada trastorno en particular se discutirán en la próxima sección. Sin embargo, es útil revisar primero los hallazgos generales en la exploración física que pueden ayudar para establecer el diagnóstico correcto. Son de particular importancia tres factores (Tabla 16-3):

- El *patrón de distribución del edema*, que refleja aquellos capilares con fuerzas hemodinámicas alteradas.
- La *presión venosa central*.
- La presencia o ausencia de *edema pulmonar*.

Edema pulmonar

Los pacientes con edema pulmonar se quejan sobre todo de falta de aliento y de ortopnea. El dolor torácico puede ser también un síntoma llamativo cuando el edema de pul-

Tabla 16-3. Hallazgos físicos en los principales estados edematosos

| Trastorno | Edema de pulmón | Presión venosa central | Ascitis y/o edema en pies |
|----------------------------|-----------------|------------------------|---------------------------|
| Fracaso cardíaco izquierdo | + | Variable | — |
| Fracaso cardíaco derecho | — | ↑ | + |
| Cirrosis hepática | — | ↓ -NI | + |
| Enfermedad renal | Variable | ↑ | + |
| Síndrome nefrótico | — | Variable | + |
| Edema idiopático | — | ↓ -N1 | + |

món se debe a un infarto agudo de miocardio. La exploración física suele mostrar un paciente sudoroso y taquipneico con estertores húmedos en la auscultación torácica y posiblemente un ritmo de galope y soplos cardiacos. El diagnóstico debe confirmarse con una radiografía de tórax, dado que otros trastornos que refieren un tratamiento diferente pueden producir hallazgos similares.

Aunque la enfermedad cardiaca es la causa más frecuente de edema de pulmón, también puede ser producido por aquellos trastornos que se asocian con una retención primaria renal de Na^+ o el síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS). Si no se puede establecer el diagnóstico correcto a partir de la historia, la exploración física y los datos de laboratorio, la medición de la presión de enclavamiento capilar pulmonar puede ser extremadamente útil. La presión de enclavamiento supera los 18 mm Hg a 20 mm Hg cuando el edema de pulmón se debe a una enfermedad cardiaca o a una retención renal primaria de Na^+ ⁶⁶, pero es relativamente normal en el contexto de una permeabilidad capilar aumentada en el síndrome de distrés respiratorio agudo⁶⁷.

A diferencia de las enfermedades renales y cardiacas, la cirrosis no complicada no se asocia con edema de pulmón. La obstrucción postsinusoidal en este trastorno da lugar a aumentos selectivos en las presiones capilar y venosa *por debajo de las venas hepáticas*⁶⁸ y a un volumen sanguíneo normal o reducido en la circulación cardiopulmonar⁵¹.

Edema periférico y ascitis

En comparación con la naturaleza potencialmente mortal del edema de pulmón, la ascitis y el edema periférico son estéticamente poco deseables, pero producen síntomas menos graves. Comprenden piernas hinchadas, dificultad para caminar, aumento del perímetro abdominal y falta de aliento debido a la presión sobre el diafragma en los pacientes con ascitis a tensión.

El edema periférico puede detectarse por la presencia de fóvea al hacer presión sobre el área edematosa. Como el edema periférico se localiza de forma preferencial en las áreas más declives, se encuentra sobre todo en las extremidades inferiores en los pacientes que son capaces de caminar y sobre el sacro de los pacientes que están encamados. Por otro lado, la ascitis se asocia con una distensión abdominal y matidez cambiante, así como una onda líquida en la percusión del abdomen. Los pacientes con síndrome nefrótico pueden tener también edema periorbitario llamativo debido a la baja presión tisular en esta zona.

La distribución del edema y la estimación de la presión venosa central pueden colaborar en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardiaca, cirrosis, retención renal primaria de Na^+ y el síndrome nefrótico (Tabla 16-3). Esto es particularmente importante en algunos pacientes con una insuficiencia cardiaca derecha crónica, en los que la enfermedad cardiaca puede dar lugar tanto a una cirrosis (debido a una congestión pasiva crónica del hígado) como a una proteinuria de origen hemodinámico, que en raras ocasiones puede alcanzar un rango nefrótico⁶⁹.

Insuficiencia cardiaca. Los pacientes con una insuficiencia cardiaca derecha tienen edema periférico y, en casos graves, ascitis y edema de la pared abdominal. Habitualmente existe disnea y puede ser debida a una enfermedad pulmonar subyacente o a una insuficiencia ventricular izquierda coexistente. En estos trastornos el edema se debe a un aumento en la presión venosa más allá del lado derecho del corazón. Así,

las presiones en la aurícula derecha y en la vena subclavia están elevadas, y cambios que se pueden detectar mediante la estimación de la presión venosa yugular o por medición directa con un catéter de presión venosa central*.

Cirrosis. Los pacientes cirróticos pueden desarrollar ascitis y más tarde edema en las extremidades inferiores debido a un aumento en la presión venosa por debajo del hígado enfermo. Como resultado, la presión venosa por encima de las venas hepáticas (por ejemplo, en la vena cava, venas yugulares y aurícula derecha) es por lo general normal o baja^{51,68}, y no elevada como en la insuficiencia cardíaca derecha. Se puede producir una excepción a esta norma general en los pacientes con ascitis a tensión, en los que la presión hacia arriba sobre el diafragma puede aumentar la presión intratorácica. Aunque en esta situación la presión venosa está inicialmente elevada, desciende rápidamente a la normalidad después de la eliminación de una pequeña cantidad de líquido ascítico, que reduce de forma sustancial la presión intraperitoneal⁶⁸.

Parece ser necesaria una presión portal >12 mm Hg para que se retengan líquidos en los pacientes con cirrosis; no se observan ni ascitis ni edema en los pacientes sin hipertensión portal^{70,71}. La presencia de otros signos de hipertensión portal, tales como venas distendidas en la pared abdominal y esplenomegalia, son también sugerentes de una enfermedad hepática primaria. Sin embargo, estos hallazgos no son necesariamente específicos, dado que la insuficiencia cardíaca derecha crónica puede dar lugar a un daño hepático.

Las potenciales dificultades para distinguir entre una enfermedad primaria hepática y una enfermedad cardíaca las puede ilustrar el siguiente ejemplo.

Caso clínico 16-1. Un varón de 56 años de edad tiene una historia de tres años de ascitis, que precisa ahora de la realización de paracentesis de tres a cuatro litros de líquido ascítico cada tres semanas. El paciente dice que es cirrótico, aunque nunca se ha realizado una biopsia hepática. No tiene enfermedades hepáticas previas y es solamente un bebedor social. La exploración física no muestra ninguna molestia aguda, el abdomen es blando con una ascitis marcada y existe edema moderado en miembros inferiores. El ritmo cardíaco irregularmente irregular. Los sonidos cardíacos son lejanos y no se oyen soplos. Existen algunos angiomas en araña. La presión venosa yugular estimada es superior a 15 cm H₂O.

El electrocardiograma muestra fibrilación auricular y bajo voltaje. Proteinuria 3+ en la tira reactiva; la concentración plasmática de albúmina es de 2,9 g/dl; y las pruebas de función hepática son ligeramente anormales.

Comentario. A pesar de las características sugerentes de cirrosis, la presión venosa yugular elevada en ausencia de una ascitis a tensión apuntaban hacia una insuficiencia cardíaca derecha. Se midió directamente la presión venosa central y se encontró que era de 21 cm H₂O (lo normal es de 1 cm H₂O-7 cm H₂O). Un estudio más a fondo confirmó el diagnóstico de pericarditis constrictiva. Después de la pericardiectomía, el paciente se recuperó por completo, y desaparecieron las alteraciones de la función hepática y de la proteinuria.

* La técnica para valorar la presión venosa yugular se expone en la página 423.

Retención renal primaria de sodio. Los hallazgos físicos que se asocian con la retención renal primaria de Na^+ son parecidos a los que se observan con la insuficiencia biven-tricular: puede existir edema pulmonar y periférico y la presión venosa yugular suele estar elevada, dado que estos pacientes están *expandidos de volumen*. Un análisis de orina anómalo (en particular si existen signos de enfermedad renal activa, como cilindros eritrocitarios) distinguirá habitualmente la enfermedad renal subyacente de una insuficiencia cardiaca. Sin embargo, esta diferenciación puede ser difícil en algunos pacientes, dado que la enfermedad cardiaca puede producir tanto insuficiencia renal (debido a una perfusión renal disminuida) como proteinuria⁶⁹. En esta situación, el diagnóstico puede establecerse por la presencia de una función cardiaca normal en la ecocardiografía.

Síndrome nefrótico. Los pacientes con síndrome nefrótico se presentan típicamente con edema periorbitario y periférico, y ocasionalmente ascitis. La presión venosa central está habitualmente entre normal y alta-normal en el síndrome nefrótico, reflejando la función primaria de la retención renal de Na^+ en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, y tal y como se describió antes, algunos pacientes tienen un bajo llenado, lo cual debería asociarse con una presión venosa central baja^{38,41,42}.

El diagnóstico del síndrome nefrótico puede confirmarse documentando la presencia tanto de una proteinuria intensa (por lo general superior a 3g/día) como de hipoalbuminemia. En muchos pacientes puede observarse también lipiduria e hiperlipidemia; esta última refleja el filtrado glomerular anormal de grandes moléculas lipoproteicas, y la última refleja tanto una mayor síntesis hepática de lipoproteínas (inducida por la caída en la presión oncótica del plasma) como un menor aclaramiento de triglicéridos⁷².

Otros. Los pacientes con un edema idiopático se comportan como si tuvieran una depleción de volumen debido a un descenso exagerado en el volumen plasmático en la posición erecta y al uso concomitante de diuréticos (véase «Edema idiopático», más adelante). Como resultado, tienen edema periférico, pero la presión venosa central es normal o normal-baja y no se produce edema pulmonar.

Además de los trastornos mencionados, el edema puede ser el resultado de cambios locales en la hemodinámica capilar. Por ejemplo, un paciente con un síndrome posflebitico después de un cuadro de tromboflebitis puede desarrollar un edema *unilateral* debido a un aumento en la presión venosa que se limita a esa extremidad. Esto es diferente de los estados edematosos generalizados, en los que debería existir edema bilateral.

ETIOLOGÍA Y TRATAMIENTO

Principios generales del tratamiento

Antes de discutir la terapia de los trastornos edematosos específicos, es importante considerar las siguientes preguntas, que se pueden aplicar a todos los estados edematosos:

- ¿Cuándo se debe tratar el edema?
- ¿Cuáles son las consecuencias de eliminar el líquido del edema?
- ¿Con qué rapidez se debe eliminar el líquido edematoso?

¿Cuándo se debe tratar el edema? El edema pulmonar es la única forma de edema generalizado que pone en peligro la vida y que precisa por tanto de un tratamiento inmediato*. En todos los demás estados edematosos, la eliminación del exceso de líquidos puede llevarse a cabo más despacio, dado que no es peligroso para el paciente. Esto es particularmente cierto en la cirrosis, donde la hipopotasemia, la alcalosis metabólica y los movimientos rápidos de líquidos que inducen los diuréticos pueden precipitar un coma hepático o el síndrome hepatorenal (véase «cirrosis y ascitis», más abajo).

¿Cuáles son las consecuencias de eliminar el edema? Como se describió antes, la retención de Na^+ y de agua por el riñón en la insuficiencia cardíaca, la cirrosis y los síndromes de aumento de permeabilidad capilar son *compensatorias* en cuanto a que se producen para aumentar el volumen eficaz circulante hacia la normalidad (véase Fig. 16-1). A diferencia de ello, la acumulación de líquido es inapropiada en la retención primaria renal de Na^+ , donde el volumen eficaz circulante así como el volumen extracelular total están expandidos.

* Si la retención de líquidos en el edema es compensatoria, entonces *la eliminación del líquido con diuréticos debería disminuir el volumen circulante eficaz*. En el grado en el que la pérdida de líquido por la diuresis proviene del volumen plasmático, habrá un descenso en el retorno venoso al corazón y por tanto en las presiones de llenado cardíaco. A partir de la Ley de Frank-Starling (Fig. 16-6), esta reducción en la presión de llenado telediastólica del ventrículo izquierdo (LVEDP) debería disminuir el volumen sistólico tanto en los corazones normales como en los insuficientes, lo que podría dar lugar a un descenso en el gasto cardíaco y en consecuencia en la perfusión tisular.

Existen muchas pruebas que demuestran que esta secuencia se produce habitualmente en los estados edematosos. En primer lugar, la administración de diuréticos a un paciente con una insuficiencia cardíaca aguda o crónica conduce frecuentemente a una reducción en el gasto cardíaco⁷³⁻⁷⁵. En la cirrosis se puede producir una secuencia de hechos parecida, en particular en los pacientes sometidos a una diuresis rápida^{76,77}. En segundo lugar, la eliminación de líquidos inducida por diuréticos conduce a una *mayor secreción de las tres hormonas «hipovolémicas»* (renina, norepinefrina y ADH) en muchos pacientes con fracaso cardíaco o cirrosis^{49,77,78}.

A pesar de la reducción que se puede producir en el volumen circulante eficaz, *la mayoría de los pacientes se benefician de un uso adecuado de diuréticos*. Como ejemplo, la menor tolerancia al ejercicio y los síntomas de congestión pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca mejoran a menudo con el tratamiento diurético, incluso aunque el gasto cardíaco pueda descender un promedio de un 20%⁷⁴. Esta observación sugiere que se pueden tolerar bien pequeñas reducciones en el gasto cardíaco. De forma análoga, es frecuente el alivio de la fatiga y de la sensación de plenitud en los pacientes con causas de edema no cardíaco.

Sin embargo, la disminución en el volumen circulante eficaz es suficiente para deteriorar de forma significativa la perfusión tisular en casos seleccionados. Esto tiene lugar con la mayor frecuencia en dos situaciones:

* El edema laríngeo, debido a una reacción alérgica y el angioedema, son también potencialmente letales. Sin embargo, estos procesos son formas especiales de edema localizado que necesitan epinefrina, corticosteroides y, si es necesario, traqueostomía, pero no eliminación de líquidos.

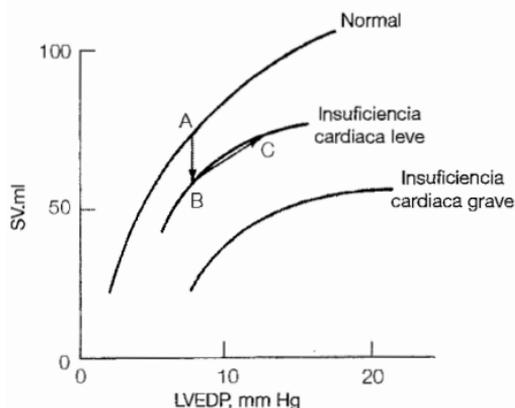


Figura 16-6. Curvas de Frank-Starling que relacionan el volumen de eyección (SV) con la presión telediastólica ventricular izquierda (LVEDP) en sujetos normales y pacientes con fallo cardíaco. La aparición de una insuficiencia cardíaca leve da lugar a una reducción inicial en la función cardíaca (curva central, punto B), un cambio que inicialmente se puede normalizar aumentando la LVEDP a través de una retención renal de líquidos (punto C). En comparación, no se puede conseguir una normalización del volumen de eyección en la insuficiencia cardíaca grave. (Adaptado de Cohn JN, Am J Med 55:131, 1973, utilizado con autorización.)

- Cuando existe un volumen circulante eficaz basal bajo, como en la insuficiencia cardíaca grave.
- Después del uso excesivo o demasiado rápido de diuréticos⁷⁶.

La adecuación de la perfusión tisular puede estimarse simplemente controlando las concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y la concentración plasmática de creatinina. *En tanto que estos parámetros permanezcan constantes, puede asumirse que el tratamiento diurético no ha dado lugar a un deterioro significativo en la perfusión renal, y por tanto a otros órganos.*

Las elevaciones significativas no explicadas del BUN y de la creatinina plasmática después de un tratamiento diurético indican que *debería evitarse eliminar una mayor cantidad de líquido* y que se deberían probar otras medidas terapéuticas dirigidas a mejorar la enfermedad subyacente. En esta situación, el descenso en la perfusión tisular puede conducir también a debilidad, fatiga, ortoestatismo y letargia y confusión, debidas a un flujo sanguíneo cerebral disminuido. Estos problemas pueden ilustrarse en el siguiente ejemplo.

Caso clínico 16-2. Un varón de 46 años de edad previamente sano ingresó en el hospital con un edema de pulmón debido a un infarto agudo de miocardio. Como parte de su tratamiento inicial, recibió furosemida intravenosa y después continuó con una dosis oral de furosemida de 40 mg/día. El edema de pulmón mejoró rápidamente, y el paciente estaba teniendo una buena recuperación cuando el décimo día de hospital se observó que su BUN había aumentado desde 10 mg/dl al ingreso a 110 mg/dl, y que su concentración plasmática de creatinina había aumentado desde 1 mg/dl a 4,5 mg/dl. Se había producido una pérdida de peso de 6 kg desde su ingreso.

La exploración física mostró que el paciente no tenía ninguna enfermedad aguda. Los signos vitales presentaban una pequeña reducción en la presión arterial desde el ingreso. El tórax está claro a la percusión y a la auscultación, y no hay soplos o galopes en el examen cardíaco. La presión venosa yugular estimada es inferior a 5 cm H₂O, no existen edemas periféricos y el turgor cutáneo está disminuido.

En el examen de orina el sedimento es normal, no hay proteinuria, la concentración urinaria de Na^+ es de 2 meq/L, y la osmolalidad urinaria de 550 mosmol/kg.

Comentario. En este paciente existen muchos signos que apuntan hacia una depleción de volumen secundaria a una *diuresis excesiva* como causa de la insuficiencia renal aguda. Estos signos comprenden pérdida de peso, disminución del turgor de la piel, presión venosa central baja, una concentración urinaria de Na^+ baja y una elevada osmolalidad de la orina, así como un aumento del BUN fuera de proporción con la elevación en la concentración plasmática de creatinina. Este paciente previamente sano se presentó con un volumen extracelular normal, del que una pequeña cantidad se había translocado hacia el interior de los alvéolos. Así, la retirada continua de líquidos en esta situación debe dar lugar a una depleción de volumen extracelular. Se interrumpió el tratamiento diurético y el paciente recibió una dieta con mucho sodio mientras que era vigilado cuidadosamente con respecto a una recurrencia de su fallo cardíaco. Después de seis días con este régimen, su turgor cutáneo, BUN y concentración plasmática de creatinina habían vuelto a la normalidad.

Sin embargo, una reducción en el volumen circulante eficaz como respuesta al tratamiento diurético no siempre se debe a una diuresis excesiva. Esto lo puede ilustrar la siguiente historia clínica.

Caso clínico 16-3. Una mujer de 64 años de edad con una insuficiencia cardíaca congestiva crónica debido a cardiopatía arterioesclerótica es ingresada en el hospital. Además del edema pulmonar, tiene también signos de fracaso cardíaco derecho, que incluyen distensión de las venas del cuello y edema en miembros inferiores. Después de tres días de tratamiento diurético, se ha producido una pérdida de 5 kg de peso con una considerable mejoría clínica, aunque persiste un leve grado de congestión pulmonar. En este período, el BUN ha aumentado desde 20 mg/dl a 60 mg/dl, con una elevación de la concentración plasmática de creatinina desde 1,2 mg/dl a 2,3 mg/dL. Los hallazgos urinarios son parecidos a los del caso clínico 16-2.

Comentario. Este caso representa otro ejemplo de reducción de la perfusión tisular debido al tratamiento diurético. Sin embargo, persiste el edema. Así, este paciente tiene una enfermedad cardíaca tan grave que no puede permanecer libre de edemas y tener una concentración estable de creatinina plasmática tratándose solamente con diuréticos. Como se muestra en la Figura 16-6, el volumen sistólico puede variar muy directamente con la LVEDP incluso en la insuficiencia cardíaca grave. En este paciente, el gasto cardíaco está mejor mantenido solamente con presiones de llenado tan altas que causan tanto edema pulmonar como periférico. Cuando se redujeron las presiones de llenado a un grado suficiente para disminuir el edema, se sacrificaron tanto el gasto cardíaco como la perfusión tisular.

En contraste con los cambios hemodinámicos adversos que se pueden ver en la insuficiencia cardíaca, cirrosis o algunos casos del síndrome nefrótico, no se debería producir una disminución de la perfusión renal después de utilizar de forma adecua-

da los diuréticos en un paciente con una retención renal primaria de Na^+ (Tabla 16-2). En estas condiciones, el volumen circulante eficaz se ve aumentado por la retención de líquidos. Aunque los diuréticos reducen el volumen circulante eficaz, esto tendrá lugar a partir de un nivel inicialmente elevado y disminuirá hacia la normalidad.

Como se ha dicho antes, el edema localizado debido a una obstrucción linfática, trombosis venosa profunda o hipotiroidismo *no* debería ser tratado con diuréticos. En estas situaciones el edema no se puede movilizar por una reducción en la presión venosa inducida por diuréticos. Como resultado, el tratamiento diurético dará lugar de forma predecible a una depleción de volumen. Se aplican consideraciones parecidas a la ascitis maligna debida a carcinomatosis peritoneal⁷⁹.

¿Con qué rapidez se debería eliminar el edema? Cuando se administran diuréticos, el líquido que se pierde proviene inicialmente del plasma. Esto da lugar a una reducción en la presión venosa y en consecuencia en la presión hidráulica capilar, lo que promueve la restauración del volumen plasmático por movilización del líquido del edema hacia el espacio vascular. La rapidez con la que esto se produce es variable. En pacientes con un edema generalizado debido a un fracaso cardiaco, un síndrome nefrótico o retención primaria de Na^+ , el líquido del edema se puede movilizar con rapidez, dado que participan la mayoría de los lechos capilares. Así, es frecuente conseguir la eliminación de dos a tres litros o incluso más de líquido de edema en 24 horas en pacientes de esta clase con un edema marcado sin una gran reducción en el volumen plasmático.

Una excepción importante se produce en pacientes con ascitis y cirrosis pero sin *edema periférico*^{76,77}. En esta situación, el exceso de líquido ascítico sólo se puede movilizar a través de los capilares peritoneales. Las mediciones directas indican que el nivel máximo que se puede obtener con seguridad en la mayoría de los pacientes es de 500 a 750 ml/día^{76,77,80}. Si la diuresis es más intensa, el líquido ascítico será incapaz de rellenar por completo el volumen plasmático, lo que dará lugar a la elevación de las cifras de urea y la posible precipitación del síndrome hepatorenal (Fig. 16-7). Esta limitación no se aplica a pacientes que tienen edema generalizado, dado que el ritmo de movilización de líquidos en esta situación carece relativamente de límites.

Fracaso cardiaco

El fracaso cardiaco puede estar producido por diferentes procesos, incluyendo la cardiopatía isquémica, hipertensión, miocardiopatías, enfermedades valvulares y *cor pulmonale*. El edema en las diferentes causas de fallo cardiaco se debe a un aumento en la presión venosa que produce una elevación paralela en la presión hidráulica capilar. A pesar de que las patogénesis son parecidas, el *punto de acumulación de edema* es variable y depende de la naturaleza de la enfermedad cardiaca.

- Las enfermedades coronaria o hipertensiva tienden preferentemente a deteriorar la función ventricular izquierda. Como resultado, los pacientes que presentan estos procesos aparecen normalmente con un edema pulmonar pero no periférico.

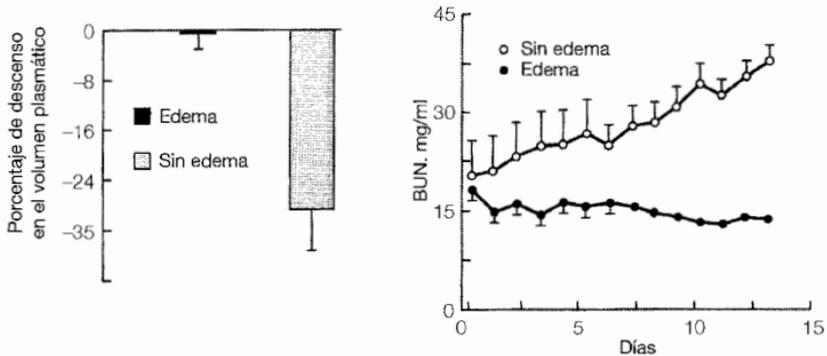


Figura 16-7. Cambios en el volumen plasmático (cuadro izquierdo) y BUN (cuadro derecho) tras una pérdida de líquido inducida por diuréticos superior a 1 L/día en pacientes con cirrosis con o sin edema periférico. En estos últimos pacientes, la tasa limitada de movilización de la ascitis dio lugar a depleción de volumen plasmático y uremia progresiva. Estos problemas no se produjeron cuando existía edema periférico. (Tomado de Pockros PJ, Reynolds TJ, *Gastroenterology* 90: 1827, 1986. Copyright 1986 by The American Gastroenterological Association.)

- En comparación, el *cor pulmonale* se asocia inicialmente con una insuficiencia ventricular derecha pura, que da lugar a un llamativo edema en las extremidades inferiores y quizá ascitis.
- Las miocardiopatías tienden a producir una afectación parecida de los ventrículos izquierdo y derecho, lo que da lugar al *comienzo simultáneo* de edema pulmonar y periférico.

En el edema pulmonar agudo debido a un infarto de miocardio o a la isquemia, la enfermedad ventricular izquierda da lugar a la elevación de las presiones telediastólicas ventricular izquierda y presión auricular izquierda, que se transmiten *hacia atrás* a través de las venas pulmonares hacia los capilares pulmonares. En general, la presión capilar pulmonar debe superar los 18 mm Hg-20 mm Hg (la normal es entre 5 mm Hg y 12 mm Hg) antes de que se produzca un edema pulmonar^{66,61}.

La patogénesis de la formación del edema es algo distinta en la insuficiencia cardíaca crónica. En esta situación, la elevación de la presión capilar es el resultado de la expansión del volumen plasmático, y no solamente del efecto obstructivo de un corazón enfermo. Esto se denomina la *hipótesis anterógrada* del fracaso cardíaco, en la que el fenómeno primario es una reducción en el gasto cardíaco (Figura 16-8)^{46,82,83}. Este descenso en la perfusión tisular da lugar a la activación de los sistemas simpático y renina-angiotensina, que tienen diferentes y variados efectos renales y cardiovasculares (véanse Caps. 2 y 8)^{84,85}. Las catecolaminas, por ejemplo, estimulan tanto la frecuencia como la contractilidad cardíaca, cambios que pueden inicialmente volver a la normalidad el gasto cardíaco, por lo menos en reposo. La norepinefrina y la angiotensina II producen también constricción arteriolar, lo cual puede normalizar la presión arterial sistémica, así como aumentar la reabsorción renal de Na⁺ (debido en parte a una secreción de aldosterona inducida por la angiotensina II).



Figura 16-8. Hipótesis anterógrada del fracaso cardíaco en la que una reducción primaria del gasto cardíaco da lugar a retención de líquidos y edema.

El efecto neto en los pacientes con una función cardíaca relativamente bien conservada es una mejoría inicial leve en la capacidad excretora de Na^+ . En este momento es frecuente que no exista edema, a menos que haya una elevada ingesta de Na^+ ^{88*}. Con la enfermedad más avanzada, sin embargo, el gasto anterógrado sólo puede restaurarse por una expansión del volumen plasmático y con unas presiones de llenado cardíaco que son lo suficientemente elevadas como para promover la formación del edema.

El efecto de la retención de líquidos sobre la función cardíaca se ilustra en la Figura 16-6. La curva superior representa la relación normal de Frank-Starling entre el volumen sistólico y la LVEDP, en la que el *aumento del estiramiento cardíaco favorece la contractilidad cardíaca*^{73,89,90}. El desarrollo de un fracaso cardíaco leve (curva central) hará, si es insuficiente la estimulación simpática de la función cardíaca, que tanto el volumen sistólico como el gasto cardíaco disminuyan (línea AB). La consiguiente retención renal de Na^+ y de agua puede revertir estas anomalías, dado que las elevaciones en el volumen plasmático y la LVEDP aumentarán la contractilidad cardíaca (línea DC).

En este momento, el paciente está en un nuevo estado de equilibrio de *insuficiencia cardíaca compensada*, donde el volumen de eyección y el gasto cardíaco son normales, la excreción de Na^+ es igual que la ingesta, y la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona ha vuelto a la normalidad (Fig. 16-5)^{61,63}. En esta situación la restauración de la perfusión tisular sólo se ha producido tras una elevación en la LVEDP, quizá hasta un nivel suficiente para producir edema pulmonar.

Existen varias situaciones que merecen enfatizarse en este ejemplo sencillo de fracaso cardíaco entre leve y moderado:

- Demuestra de nuevo los dobles efectos de la retención de líquidos en los estados edematosos: un aumento beneficioso en el gasto cardíaco y una elevación potencialmente nociva de la presión venosa. El mayor aumento en el gasto cardíaco se produce cuando la LVEDP aumenta desde 12 mm Hg hasta 15 mm Hg. A partir de

* Esta hipótesis se aplica también a la insuficiencia cardíaca de alto gasto debida, por ejemplo, a hipertirodismo (donde el estado hipermetabólico da lugar a un aumento en los requerimientos de energía) o a las fistulas arteriovenosas (donde la sangre que fluye a través de las fistulas cortocircuita la circulación capilar). En estas situaciones, el paciente todavía se comporta como si tuviera efectivamente una depleción de volumen, dado que el gasto cardíaco es inadecuadamente bajo en relación con las necesidades tisulares^{47,86,87}.

este nivel existe poco efecto adicional sobre la función cardiaca, pero empiezan a aumentar las probabilidades de que se produzca un edema de pulmón⁸¹. Estas relaciones tienen importantes implicaciones para el tratamiento (véase «Tratamiento», más adelante).

- Resulta significativo que la congestión vascular (esto es, una LVEDP elevada) y un bajo gasto cardiaco no tienen porqué tener lugar de forma simultánea en un paciente con enfermedad cardiaca. En el punto B, el paciente está en una situación de bajo gasto, pero no hay congestión; en el punto C, el paciente presenta congestión pero tiene un gasto cardiaco normal.
- La relación de Frank-Starling de la Figura 16-6 varía con el ejercicio. Los pacientes con una cardiopatía moderada pueden tener un gasto cardiaco normal en reposo pero ser incapaces de aumentar de forma adecuada el gasto incluso con un ejercicio leve⁹¹. Este descenso relativo de la perfusión tisular puede dar lugar de forma secuencial a una mayor activación neurohumoral, vasoconstricción renal e isquemia, retención de Na^+ y en última instancia edema^{92,93}. En esta situación, la limitación de la actividad física puede dar lugar a una mejoría sustancial. La simple adopción de la posición supina durante una a dos horas, por ejemplo, aumenta al máximo el gasto cardiaco en relación con las necesidades tisulares. Esto puede dar lugar a un aumento de hasta un 40% en la tasa de filtrado glomerular y a doblar la respuesta natriurética a un diurético⁹⁴.
- Los pacientes con una cardiopatía entre leve y moderada pueden no tener edema con una restricción del Na^+ de la dieta, pero pueden retener Na^+ y posiblemente llegar a tener edemas si se les administra una carga de Na^+ ⁸⁸. Supongamos que los puntos A y C de la Figura 16-6 reflejan el estado hemodinámico con una dieta baja en sodio. Un aumento del sodio de la dieta expandirá inicialmente el volumen intravascular y aumentará la LVEDP. En el sujeto normal (punto A), está todavía en la rama ascendente de la curva de Frank-Starling, el aumento en la presión de llenado aumentará el volumen sistólico y el gasto cardiaco, que promoverá entonces la excreción del Na^+ excesivo. En contraste con ello, una elevación parecida en el LVEDP del paciente con fracaso cardiaco (punto C), que está en la parte más plana de la curva, producirá un incremento menor tanto en el gasto cardiaco como consecuentemente en la excreción de Na^+ . En esta situación, la limitación del Na^+ de la dieta puede ser suficiente para aliviar el edema.

La situación es algo diferente en la insuficiencia cardiaca grave (curva inferior, Figura 16-6). En este caso, la meseta en el volumen de eyección se produce más precozmente y a un nivel más bajo que en la insuficiencia cardiaca leve, y aumentar el LVEDP no puede normalizar el volumen sistólico. Dos factores parecen ser los responsables de esta meseta. En primer lugar, el corazón puede simplemente haber alcanzado su máxima capacidad de aumentar la contractilidad en respuesta a una mayor tensión⁹⁵. En segundo lugar, la relación de Frank-Starling se aplica en realidad al *volumen* telediastólico ventricular izquierdo, dado que es el estiramiento del músculo cardiaco el responsable de la mejor contractilidad⁹⁰. Clínicamente se utiliza el LVEDP, de más fácil medida, dado que en corazones relativamente normales, la presión y el volumen varían de forma paralela. Sin embargo, la distensibilidad cardiaca se puede reducir mucho en las enfermedades cardiacas

graves⁹⁶. Como resultado, un *pequeño aumento en el volumen da lugar a una gran elevación en la LVEDP*, pero no a un estiramiento sustancial del músculo cardíaco, y por tanto a pocos cambios en el gasto cardíaco⁹⁷.

Disfunción diastólica frente a disfunción sistólica. El descenso del gasto cardíaco que se ve inicialmente en el fracaso cardíaco se puede producir por uno de dos mecanismos: la *disfunción sistólica*, en la que la anomalía primaria es una mala contractilidad cardíaca; y la *disfunción diastólica*, en la que existe una limitación en el llenado diastólico y por tanto en el gasto anterógrado debido a una mayor rigidez ventricular. Dos factores pueden contribuir a este último problema: una relajación post-sistólica retrasada, que puede reflejar un menor flujo de calcio desde las células miocárdicas, y una mejor distensibilidad ventricular, que dificulta el llenado ventricular durante la diástole tardía^{93,94}. La disfunción sistólica se ve con mayor frecuencia en la enfermedad hipertensiva y con menor frecuencia en la enfermedad sistémica^{98,100}.

La distinción entre estos dos tipos de fallo cardíaco, que no son mutuamente excluyentes, se puede llevar a cabo midiendo la fracción de eyección mediante ecografía o gammagrafía isotópica. La fracción de eyección será normal (55%-70%) en la disfunción diastólica aislada, dado que la contractilidad no está alterada⁹⁸⁻¹⁰⁰. El establecimiento de un diagnóstico correcto tiene importancia clínica, porque cada mecanismo necesita de un enfoque terapéutico diferente (véase más abajo).

La menor distensibilidad diastólica puede explicar también el desarrollo de un edema pulmonar «relámpago» durante un cuadro de isquemia. En esta situación, la falta de distensibilidad cardíaca durante el llenado diastólico puede dar lugar a una marcada elevación en las presiones del corazón izquierdo, y al consecuente movimiento de líquidos hacia el interior de los alvéolos. Algunos de estos pacientes no precisan de un tratamiento crónico para la insuficiencia cardíaca, dado que la corrección espontánea o anatómica de la lesión isquémica puede dar lugar a la restauración de una función cardíaca normal¹⁰¹⁻¹⁰³. Sin embargo, la recuperación puede no ser completa durante varios días o hasta dos semanas, debido al fenómeno de miocardio «aturdido» postisquémico^{101,103,104}.

Adaptación neurohumoral: beneficio inicial pero efectos adversos a largo plazo. La reducción de la perfusión tisular que se asocia con una disfunción cardíaca progresiva conduce a una mayor liberación de norepinefrina, renina y ADH, todas las cuales son vasoconstrictoras renales y sistémicas^{84,85,105-107}. Estos cambios neurohumorales, que comienzan antes de la aparición de una congestión clínicamente manifiesta¹⁰⁶, son inicialmente beneficiosos, dado que aumentan el gasto cardíaco y la presión sanguínea sistémica hacia la normalidad. La excesiva vasoconstricción se previene en esta situación por una mayor secreción tanto de prostaglandinas renales vasodilatadoras como de péptido natriurético atrial (ANP)^{85,107-110}; la isquemia renal y la elevación en las presiones ventricular y atrial son los estímulos respectivos para la liberación de estas hormonas (véase Cap. 6).

El significado fisiológico de las prostaglandinas en la insuficiencia cardíaca se puede ilustrar por la respuesta a un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, que bloquea la síntesis de prostaglandinas. La eliminación de la vasodilatación inducida por prostaglandinas puede dar lugar a dos efectos nocivos en estos pacientes: una disminución en el filtrado glomerular, dado que las acciones vasoconstrictoras de la angiotensina II y de la norepi-

nefrina carecen ahora de oposición; y un descenso en el gasto cardiaco, debido al aumento asociado en la resistencia vascular sistémica y por tanto de la poscarga cardiaca¹⁰⁷.

La respuesta adversa al fármaco antiinflamatorio no esteroideo tiene mayores probabilidades de ocurrir cuando la síntesis de prostaglandinas está aumentada: esto es, en aquellos pacientes con una insuficiencia cardiaca avanzada, en los que las probabilidades de que los niveles circulantes de angiotensina II y de norepinefrina es más probable que estén elevados. La presencia de una *hiponatremia por lo demás inexplicada* es un buen marcador de los pacientes de riesgo, dado que la combinación de una perfusión renal disminuida y el aumento asociado de la liberación de ADH dificultan la capacidad de excretar el agua que se ingiere¹⁰⁷.

La función del ANP en la insuficiencia cardiaca está peor definida. El aumento crónico en las presiones de llenado cardiaco da lugar a la liberación de ANP y de péptido natriurético cerebral (BNP) a partir de la aurícula y, en menor grado, de los ventrículos (véase Cap. 6)¹¹¹⁻¹¹⁴. Tanto los niveles cardiacos como circulantes de estas hormonas aumentan en paralelo con la intensidad de la enfermedad cardiaca, incluso aunque los pacientes permanezcan con avidez de Na^+ y vasoconstrañidos¹¹²⁻¹¹⁴. Es posible que ANP y BNP tengan una función moduladora en esta situación, reduciendo al mínimo pero no impidiendo los efectos sistémicos y renales, tales como el grado de retención de sodio y la vasoconstricción¹⁰⁹.

Además de la posible función fisiológica de estos péptidos, la determinación de los niveles plasmáticos de ANP y de BNP pueden ser útiles como marcadores no invasivos de la presencia de una disfunción ventricular izquierda leve, que habitualmente se evalúa mediante ecocardiografía o gammagrafía isotópica¹¹²⁻¹¹⁶.

Efectos a largo plazo. Aunque la vasoconstricción neurohumoral mantiene inicialmente la hemodinámica circulatoria, esta respuesta es *claramente maladaptativa a largo plazo*, dado que el corazón que desfallece debe bombear contra una resistencia más alta. El enlentecimiento de la progresión de la enfermedad y la mejora en la supervivencia de los pacientes que se observan con el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en los pacientes con disfunción sistólica sugiere que existe, a lo largo del tiempo, un efecto negativo neto de las adaptaciones neurohumorales de la función ventricular (véase más abajo).

Tratamiento del edema pulmonar agudo. Una exposición a fondo del tratamiento del edema pulmonar agudo y de la insuficiencia cardiaca crónica se encuentra más allá de la perspectiva de este capítulo. Sin embargo, es útil revisar aquellas modalidades de tratamiento encaminadas a impedir la acumulación de edema y preservar una función renal normal.

El edema pulmonar agudo es una emergencia médica que necesita de un tratamiento inmediato para restaurar la oxigenación y perfusión tisulares¹¹⁷. El régimen inicial generalmente comprende la administración de oxígeno humidificado por medio de una mascarilla facial; morfina intravenosa, que alivia la ansiedad e induce la venodilatación, disminuyendo de esta forma el retorno venoso y bajando las presiones de llenado cardiaco; y un diurético de asa intravenoso (tal como 40 mg de furosemida) para eliminar líquidos y por su posible efecto venodilatador¹¹⁸. Si estas modalidades no son eficaces, se pueden añadir nitroprusiato o nitroglicerina intravenosos para reducir aún más el

retorno venoso¹¹⁹. El objetivo inicial del tratamiento es bajar la presión de enclavamiento capilar pulmonar (si es que se está midiendo) hasta 15-18 mm Hg, un nivel que es lo suficientemente bajo para aliviar el edema pulmonar, pero no tan bajo como para reducir aún más el gasto cardíaco^{81,120}.

Los pacientes con disfunción sistólica que permanecen en edema de pulmón a pesar de las modalidades terapéuticas descritas se pueden beneficiar de un soporte inotrópico intravenoso para mejorar la capacidad cardíaca y la perfusión sistémica. Esto se consigue habitualmente mediante terapia con beta-agonistas (por ejemplo, dobutamina), un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, milirina) o ambos^{121,122}.

Los pacientes con edema agudo de pulmón pueden tener también alteraciones ácido-básicas graves, tales como una acidosis respiratoria y metabólica (acidosis láctica primaria)^{123,124}. Puede no ser necesario un tratamiento específico, dado que por lo general la reversión del edema de pulmón es suficiente para restaurar el equilibrio ácido-base mejorando el intercambio gaseoso y permitiendo el metabolismo del exceso de lactatos hacia bicarbonato^{123,124}.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Existen actualmente cinco fármacos que se usan a menudo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica debida a disfunción sistólica. Dos mejoran los síntomas (digoxina y diuréticos de asa), y tres mejoran la supervivencia (IECA, betabloqueantes si se toleran y, en la insuficiencia cardíaca avanzada, la espirolactona). Las medidas adyuvantes de importancia comprenden la restricción de sodio de la dieta (1-2 g/día de sodio) y periodos de reposo. Algunos pacientes tienen un gasto cardíaco que es relativamente normal en reposo pero que no aumenta de forma adecuada con el ejercicio⁹¹. Es durante este último periodo cuando es más intensa la retención renal de Na^+ ^{92,93}. Así, la limitación de la actividad física puede producir una mejoría clínica sustancial, dado que la optimización de la perfusión tisular en relación con las necesidades hará que la excreción de Na^+ sea la máxima posible.

Diuréticos de asa. Los diuréticos (por lo general se usan los de asa) tienen la ventaja de eliminar directamente el exceso de líquidos, controlando así los síntomas congestivos (por ejemplo, edema pulmonar y periférico)¹²⁵⁻¹²⁷. Sin embargo, no revierten el deterioro de la función cardíaca.

Otras dificultades potenciales en el tratamiento diurético de la insuficiencia cardíaca se revisan en el Capítulo 15¹²⁸. En algunos pacientes con edema importante, por ejemplo, el deterioro de la función gastrointestinal (debida a una menor perfusión o al edema de la mucosa) puede retrasar la absorción y reducir así al mínimo la eficacia de un diurético oral de asa; este defecto se puede revertir a menudo después de un periodo de tratamiento diurético intravenoso. Incluso si la liberación del fármaco al riñón es adecuada, los aumentos asociados de angiotensina II y de aldosterona favorecen la reabsorción de Na^+ , y disminuyen así la máxima respuesta al diurético. En esta situación, la dosis única eficaz [hasta una dosis oral máxima de 160 mg-240 mg de furosemida (de la que solamente se absorbe la mitad) o 2 mg-3 mg de bumetanida oral o intravenosa] puede ser necesaria dos veces al día para inducir una diuresis neta adecuada¹²⁸.

El tratamiento aislado con diuréticos de asa puede también inducir hipopotasemia e hipomagnesemia, que pueden predisponer a arritmias graves. Existen pruebas de que

los diuréticos de asa pueden aumentar la mortalidad por arritmias, un efecto que se puede impedir con la administración simultánea de un diurético ahorrador de potasio¹²⁹.

Espironolactona. La administración de espironolactona, un diurético ahorrador de potasio que compete con la aldosterona por el receptor de mineralocorticoides, reduce de forma significativa la mortalidad en pacientes con una insuficiencia cardiaca avanzada (Fig. 16-9)¹³⁰. Dos explicaciones posibles para este beneficio son que la aldosterona tiene un efecto nocivo sobre el corazón que desfallece, o que mantener una concentración de potasio plasmático más alta es beneficioso. La observación de que los diuréticos que no ahorran potasio aumentan la mortalidad por arritmia en los pacientes con una insuficiencia cardiaca entre leve y moderada, un efecto que se puede impedir con un diurético ahorrador de potasio, sugieren que la hipopotasemia tiene por lo menos una función contributiva¹²⁹. Basándose en estos hallazgos, se ha sugerido que la espironolactona (25-50 mg/día) puede tener alguna función en cualquiera de las fases de la insuficiencia cardiaca que necesiten un tratamiento con diuréticos.

Digoxina. La digoxina puede mejorar el funcionamiento cardiaco, en especial en los pacientes con una fibrilación auricular rápida, en los que el ralentecimiento de la frecuencia ventricular permite un mejor llenado del ventriculo¹³¹. Su eficacia a largo plazo en pacientes con un ritmo sinusal normal es menos predecible. Los estudios iniciales mostraron que los pacientes estables tratados con digoxina son mucho más propensos a deteriorarse si se cambian a un placebo que si se mantienen con digoxina^{132,133}. Este

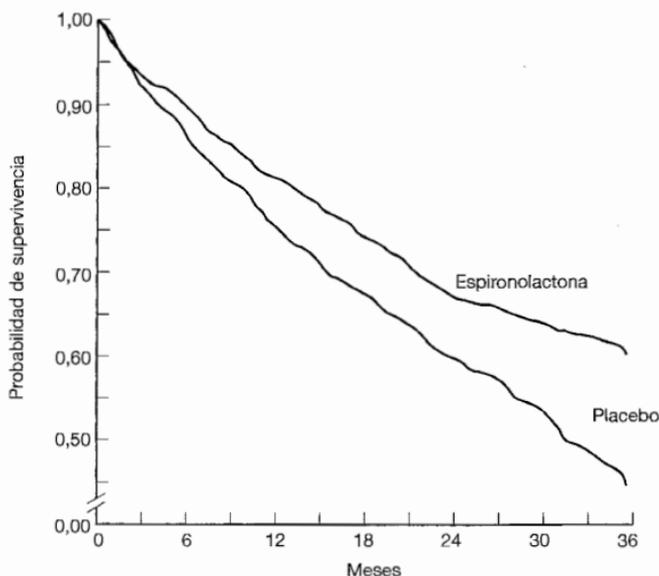


Figura 16-9. La espironolactona reduce la mortalidad en la insuficiencia cardiaca. En análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia entre 1 663 pacientes con un fracaso cardiaco avanzado en el estudio RALES demuestra que la espironolactona reduce la mortalidad en un 30% (35% frente a 46% para el placebo, $p < 0,001$). (Redibujado procedente de Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, *N Engl J Med* 341:709, 1999, con autorización).

beneficio sintomático (el 5% frente a un 27% empeoró con el placebo en uno de los estudios) se produce incluso en pacientes que ya reciben un ECA¹³².

El estudio DIG (Grupo de investigación con digoxina), con casi 6.800 pacientes, es el estudio definitivo de la efectividad de la digoxina¹³⁴. El tratamiento con digoxina se asoció con una mejoría sintomática, visto como una reducción en los puntos finales combinados de hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca crónica y la mortalidad debida a insuficiencia cardiaca crónica. Sin embargo, no se observó mejoría en la supervivencia total con el tratamiento con Digoxina (Fig. 16-10); la pequeña mejoría en los fallecimientos por una insuficiencia cardiaca empeorada se vio equilibrada por un aumento aparente en las muertes por arritmia.

La digoxina es por lo general poco efectiva en los pacientes con insuficiencia cardiaca que tienen una contractilidad ventricular normal. Este problema se puede observar con la disfunción diastólica aislada o con la obstrucción al flujo en la estenosis mitral grave^{100,135,136}.

Vasodilatadores. El tratamiento vasodilatador con un IECA o la combinación de hidralacina y dinitrato de isosorbide (HI) fue el primer abordaje farmacológico que demostró mejorar la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca debida a una disfunción sistólica. Ambos pueden mejorar la supervivencia de los pacientes disminuyendo la disfunción cardiaca progresiva y, en las enfermedades leves, disminuyendo la incidencia de muerte súbita^{137,138}, aunque un estudio comparativo sugiere que el beneficio es mayor con los IECA¹³⁸.

El beneficio del IECA se ha demostrado en todo el espectro de pacientes con insuficiencia cardiaca, y oscila desde una disfunción ventricular izquierda asintomática¹³⁹ a un fracaso cardiaco entre leve y moderado^{137,138,140} y hasta la enfermedad avanzada¹⁴¹. Los antagonistas electivos de los receptores de la angiotensina II parecen tener una eficacia parecida a la de los IECA¹⁴².

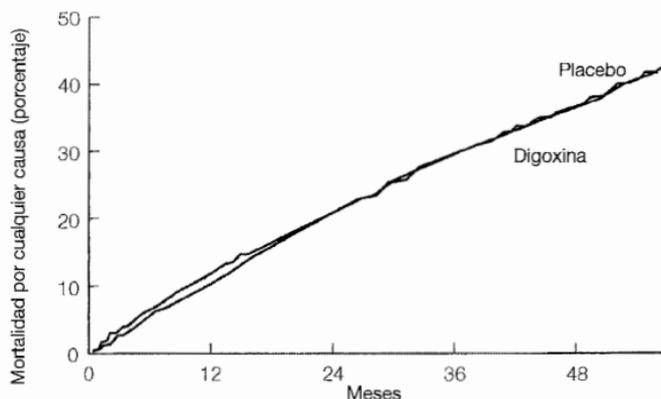


Figura 16-10. La digoxina no tiene efectos sobre la supervivencia en el fracaso cardiaco. No se observó diferencia en la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva sintomática y una fracción de eyección ventricular izquierda baja ($\leq 45\%$) que se asignaron de forma aleatoria bien a digoxina o a placebo. (Redibujado del Grupo de Investigación de la Digital, N Engl J Med 336:525, 1997, utilizado con autorización.)

Dado que los IECA producen más beneficios que la hidralacina y el dinitrato de isosorbide (vasodilatadores directos), y ya que los otros vasodilatadores orales son menos eficaces¹⁴³, el mecanismo de acción del IECA probablemente vaya más allá de la reducción de la poscarga. Una posibilidad es la inhibición del sistema renina-angiotensina intracardiaco local¹⁴⁴. Tal efecto puede revertir de forma más eficaz las acciones nocivas de la angiotensina II sobre la función cardiaca. Además, los aumentos inducidos por la vasodilatación en la liberación de los vasoconstrictores angiotensina II y norepinefrina se ven con HI, pero no con los IECA¹⁴⁵.

Dado que los IECA aumentan el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo renal, se podría asumir que también deberían mejorar el filtrado glomerular. Sin embargo, esto ocurre en menos de un 10% de los casos, mientras que la concentración plasmática de creatinina realmente se eleva en aproximadamente un 30% de los pacientes¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Esta última complicación se ve generalmente en la primera semana de tratamiento y cuando se reducen agudamente los niveles de angiotensina II¹⁴⁶. Tiene más probabilidades de producirse en aquellas situaciones en las que el mantenimiento del filtrado glomerular depende de un ambiente con unos niveles elevados de angiotensina II^{146,147,149}: (1) cuando se ha producido una excesiva respuesta diurética, con un descenso del LVEDP por debajo de 15 mm Hg; (2) cuando la presión arterial media cae por debajo de 65 mm Hg, y (3) cuando la concentración plasmática de Na⁺ antes del tratamiento está por debajo de 137 meq/L, que es un marcador de una activación neurohumoral importante¹⁰⁷.

Así, el mecanismo de la insuficiencia renal reversible en esta situación es parecido al que se ve en algunos pacientes con una estenosis bilateral de la arteria renal (véase pág. 42). La restauración de la función renal basal se puede conseguir a menudo disminuyendo la dosis de diurético o, si se utiliza un agente de acción prolongada, posiblemente cambiándolo por captopril^{147,150}. Si esto no tiene éxito, se debería utilizar HI, dado que estos agentes no interfieren con la producción de angiotensina II, y por tanto tienen menos probabilidades de deteriorar el filtrado glomerular⁴⁷.

Betabloqueantes. Dado que los betabloqueantes tienen una actividad inotrópica negativa, la presencia de insuficiencia cardiaca se ha considerado como una contraindicación para su uso. Sin embargo, un número creciente de estudios ha demostrado que al menos algunos betabloqueantes (por ejemplo, carvedilol, metoprolol y bisoprolol) pueden dar lugar a una mejoría de los síntomas y a la prolongación de la supervivencia en pacientes con fracaso cardiaco (Fig. 16-11)¹⁵¹⁻¹⁵⁴. En comparación con los tratados con placebo, los pacientes tratados con un betabloqueante tienen una reducción de la mortalidad de aproximadamente un 30% durante un periodo de seguimiento de trece meses¹⁵⁴. La mayoría de los pacientes de estos estudios se trataron con IECA, lo que sugiere que los betabloqueantes proporcionan un beneficio suplementario en la supervivencia¹⁵¹⁻¹⁵³. No se conoce bien cómo actúan los betabloqueantes en esta situación. Entre los mecanismos propuestos están la prevención de un efecto tóxico de la mayor concentración de norepinefrina circulante sobre el corazón, una reducción en la concentración plasmática de vasoconstrictores, y una regulación hacia arriba de los receptores β_1 -adrenérgicos.

Se ha recomendado que los betabloqueantes utilizados en los estudios antes mencionados (carvedilol, metoprolol y bisoprolol) sean tenidos en cuenta para su uso en pacientes con clases II y III de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) de la *New York Heart Association*, que se hayan estabilizado con un IECA, digoxina y diuréticos. Una

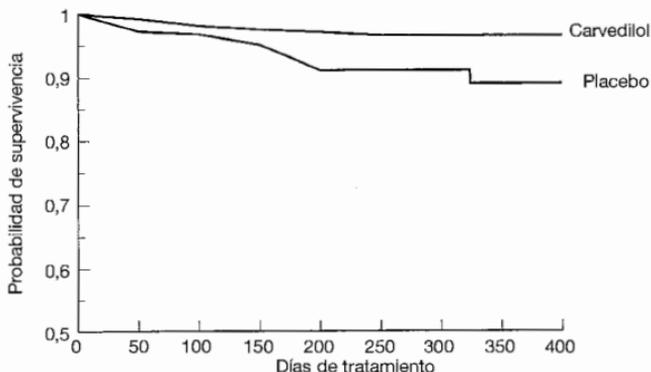


Figura 16-11. El carvedilol mejora la supervivencia en la insuficiencia cardiaca. Entre los pacientes con CHF que se trataron con digoxina, diuréticos y un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, aquellos asignados de forma aleatoria a carvedilol tuvieron una supervivencia mejorada de forma significativa en comparación con los individuos que recibieron placebo. (Redibujado procedente de Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group, N Engl J Med 334: 1349, 1996 con autorización).

preocupación importante es que muchos pacientes tienen un sustancial periodo de empeoramiento de su insuficiencia cardiaca, que a menudo dura entre tres y cuatro meses, después de empezar el tratamiento con betabloqueantes¹⁵⁵. Es más probable que esto ocurra en pacientes con una enfermedad avanzada.

Se han publicado pautas para un inicio seguro del tratamiento¹⁵⁶. Es particularmente importante que el tratamiento comience en dosis muy bajas y que se doble la dosis a intervalos semanales hasta que se consiga la dosis objetivo o hasta que los síntomas se hagan limitantes. Las dosis inicial y objetivo son de 3,125 mg dos veces al día y entre 25 y 50 mg dos veces al día (las dosis más altas para sujetos de más de 85 kilogramos) para el carvedilol, 6,25 mg dos veces al día y 50-75 mg dos veces al día para el metoprolol o 12,5 ó 25 mg diarios que se aumentan hasta 200 mg/día para el tratamiento con el metoprolol de liberación lenta y 1,25 mg cuatro veces al día y 5-10 mg cuatro veces al día para el bisoprolol. Los aumentos de las dosis se hacen por lo general a intervalos de dos semanas. Se deberían dar dosis de comienzo incluso menores a pacientes con una descompensación reciente o una presión sistólica por debajo de 85 mm Hg. Deberían hacerse todos los esfuerzos posibles para conseguir la dosis objetivo, dado que la mejoría parece ser dosis-dependiente. Se recomienda que el tratamiento se inicie bajo las guías de un centro especializado en fracaso cardiaco y que tenga experiencia con estas pautas.

Cor pulmonale

La patogénesis del edema en el *cor pulmonale* debido a una enfermedad pulmonar obstructiva crónica es diferente del que se produce en otras formas de fracaso cardiaco. En este trastorno, el gasto cardiaco y el GFR son por lo general normales o casi normales tanto en reposo como con el ejercicio¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

El edema parece producirse casi exclusivamente en pacientes con hipercapnia, lo que sugiere que en este proceso la retención de Na^+ se debe más bien a la elevada P_{CO_2} más

que a una disfunción cardíaca¹⁵⁹. La hipercapnia se asocia con un aumento apropiado en la reabsorción proximal de HCO_3^- , que sirve para reducir al mínimo la caída en el pH arterial (véase Cap. 21). Este aumento en el transporte proximal de HCO_3^- , que se produce por un intercambio $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, puede ser el responsable de la formación de edema en el *cor pulmonale*, dado que también promueve la reabsorción de NaCl y de H_2O (véase pág. 78).

Otro factor que contribuye a la retención de sodio puede ser la hipoxia. La hipoxia puede dar lugar a vasoconstricción renal, lo que a su vez da lugar a una reducción en la excreción urinaria de sodio¹⁶⁰.

El tratamiento del edema en el *cor pulmonale* consiste en mejorar la función pulmonar (si ello es posible) y la utilización de diuréticos. La corrección de la hipoxemia, utilizando si es necesario oxígeno continuo a bajo flujo, puede ser útil también. Como en los demás estados edematosos, las concentraciones plasmáticas de BUN y de creatinina deberían controlarse durante el tratamiento con diuréticos, y limitar la eliminación de líquidos si se deteriora la función renal. Además, debería evitarse la alcalosis metabólica inducida por los diuréticos, dado que la elevación del pH extracelular puede deprimir aún más la ventilación alveolar neta¹⁶¹. La acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, puede ser particularmente eficaz en esta situación; tiende a producir una diuresis de NaHCO_3 , y corrige así tanto la sobrecarga de líquidos como la alcalosis (véase Cap. 15).

Cirrosis y ascitis

La ascitis es la acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal. Se puede observar en varias enfermedades, que incluyen las enfermedades hepáticas agudas o crónicas graves (en particular la cirrosis), la insuficiencia cardíaca, el síndrome nefrótico y con los implantes tumorales en el peritoneo. En este último proceso, tanto la obstrucción de los linfáticos como el aumento de la permeabilidad capilar contribuyen a que se forme la ascitis⁷⁹.

En los pacientes con enfermedades hepáticas, el líquido ascítico se deriva de los sinusoides hepáticos y entra en el peritoneo moviéndose a lo largo de la cápsula hepática. El principal factor en el desarrollo de ascitis hepática es la *obstrucción sinusoidal* (debido a fibrosis u oclusión de las venas hepáticas), que da lugar a un aumento en la presión hidráulica en los sinusoides^{70,162}. Parece necesitarse una presión portal >12 mm Hg para que se produzca retención de líquidos en los pacientes con cirrosis; en los pacientes sin hipertensión portal no se observa ascitis ni edema^{70,71}, así como tampoco en los que no tienen hipertensión sinusoidal (por ejemplo, trombosis de la vena porta).

También puede existir hipoalbuminemia debido a una menor síntesis hepática; sin embargo, no parece desempeñar un papel importante en la ascitis hepática, dado que los sinusoides por lo general son libremente permeables a la albúmina. Así, el gradiente de presión oncótica transcápilar es por lo general muy bajo y no actúa para mantener el líquido en el espacio vascular^{2,25}.

Mecanismos de formación de ascitis. Los posibles mecanismos responsables de la retención de líquidos y de la formación de ascitis en la cirrosis se ilustran en la Figura 16-12. Se puede demostrar la existencia de una menor excreción de Na^+ en fases precoces de la enfermedad, antes de que exista edema clínicamente manifiesto y a pesar de que exista una función renal normal y una supresión adecuada de la secreción de renina^{163,164}.

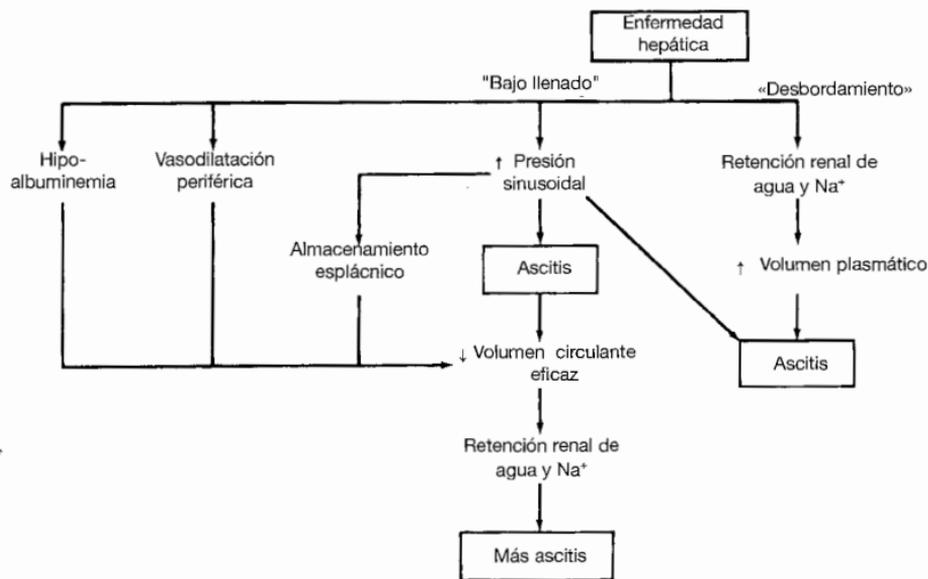


Figura 16-12. Teorías del bajo llenado y del desbordamiento de la patogénesis de la retención de líquidos y formación de ascitis en la enfermedad hepática. En algunos pacientes, pueden ser operativos ambos mecanismos. Además, la combinación de una presión venosa femoral aumentada (resultante de una elevación inducida por la ascitis en la presión intraperitoneal) y quizá una marcada hipoalbuminemia puede conducir a la formación del edema periférico.

Se pueden demostrar hallazgos parecidos en los modelos experimentales de enfermedad hepática en los que la retención de Na⁺ precede al desarrollo de la ascitis¹⁶⁵.

Estas observaciones han sugerido que podría existir un fenómeno inicial de *desbordamiento* en el que la enfermedad hepática estimula directamente la reabsorción renal de Na⁺ de forma independiente de cualquier cambio en el sistema hemodinámico^{166,167}. No se comprende completamente cómo se puede producir este fenómeno. Los estudios en animales de experimentación indican que es la presión intrasinusoidal elevada, más que la presión venosa portal, lo que se necesita¹⁶⁷. Este cambio hemodinámico puede entonces activar un reflejo hepatorenal, lo que da lugar a una elevación en la actividad nerviosa simpática renal^{168,169}. La consiguiente combinación de una menor perfusión renal y una mayor reabsorción de Na⁺ puede favorecer entonces la retención de líquidos¹⁶⁸. La elevación de la presión intrasinusoidal promueve la acumulación de la mayoría de este exceso de líquidos en el peritoneo.

Es sin embargo probable que el responsable primario de la retención de sodio en la cirrosis sea una depleción de volumen circulante eficaz o un *infralleno* de la circulación arterial (más que un sobrelleno) ^{46,170}. El cambio más precoz parece ser una disminución de la resistencia vascular sistémica debida sobre todo a la vasodilatación esplácnica^{46,170}. En algunos modelos experimentales, la vasodilatación antecede claramente al comienzo de la retención renal de sodio¹⁷¹.

En los humanos se encuentran hallazgos parecidos. Cuando los pacientes con cirrosis y que no tienen edemas o ascitis se expanden con una dieta con mucha sal y un minera-

locorticoide, algunos pacientes se hacen progresivamente más edematosos y no experimentan escape de la aldosterona (véase pág. 185)¹⁶⁹. Estos pacientes, cuando se comparan con los que excretan sodio normalmente, ya están vasodilatados, tal y como lo manifiesta una resistencia vascular sistémica mucho más baja y un mayor gasto cardiaco.

La función de la vasodilatación esplácnica creciente en los humanos con una cirrosis progresiva se puede ilustrar por los cambios secuenciales en la hemodinámica sistémica y renal que se ven en este proceso. En fases precoces de la enfermedad (cirrosis estable, sin ascitis) las sustancias vasodilatadoras que afectan a la circulación portal afectan también al riñón, y la tasa de filtrado glomerular puede estar hasta un 50% por encima de lo normal¹⁷². Además del óxido nítrico, las prostaglandinas vasodilatadoras pueden contribuir también a la hiperfiltración glomerular¹⁷³.

A medida que la enfermedad hepática y la vasodilatación esplácnica se hacen más intensas, se produce un descenso progresivo en la presión arterial y en la resistencia vascular sistémica; estas situaciones conducen a una resistencia vascular renal y femoral aumentadas (con un menor flujo a estos puntos) y que en parte son el resultado de la activación inducida por la hipotensión del sistema renina-angiotensina⁵³. La observación de que el volumen de sangre central (el volumen existente en la circulación cardiopulmonar y en el árbol arterial) se reduce progresivamente en la cirrosis está también de acuerdo con una reducción en la perfusión extraesplácnica⁵⁷.

El mecanismo responsable de la vasodilatación y de la circulación hiperdinámica que se encuentra en la cirrosis no es bien conocido. La investigación se ha centrado en el *óxido nítrico* (NO) y su función en la vasodilatación esplácnica en la cirrosis¹⁷⁴. Por ejemplo, en las ratas cirróticas, la inhibición de la síntesis de NO aumenta de forma significativa la presión arterial y la resistencia vascular sistémica, disminuye el índice cardiaco^{175,176} e invierte la respuesta escasa a los vasopresores^{177,178}. Aunque los estudios en humanos son muy limitados, la observación de que los niveles séricos de nitritos y nitratos, un índice de la síntesis *in vivo* de NO, son significativamente más altos en los pacientes cirróticos que en los controles, es también compatible con la hipótesis del NO¹⁷⁹.

No están claras las razones de esta mayor producción de NO en la cirrosis. Un mecanismo posible puede ser que las endotoxinas absorbidas del intestino no se inactivan de forma normal en el hígado a causa de la derivación porto-sistémica. La consiguiente endotoxemia es un conocido estímulo para la síntesis de óxido nítrico; la mayor liberación de citoquinas puede contribuir también^{174,180,181}. Entre los pacientes con cirrosis, estas hipótesis se ven apoyadas por las siguientes observaciones¹⁸⁰:

- La sangre de las venas portales contiene concentraciones superiores de NO que la sangre de las venas periféricas.
- La administración oral de un antibiótico reduce de forma significativa los niveles plasmáticos de endotoxinas, nitritos y nitratos.

La importancia de la vasodilatación esplácnica inducida por el bajo llenado en cuanto al deterioro de la función renal en la cirrosis puede también demostrarse por la respuesta a la ornipresina, un análogo de la ADH. Este vasoconstrictor eleva de forma aguda la resistencia esplácnica, y da lugar de forma secuencial a una elevación en la presión arterial media, reducciones en la actividad de renina plasmática y concentraciones de norepinefrina, un descenso en la resistencia vascular renal y elevaciones en el flujo

sanguíneo renal, filtrado glomerular (de 18 ml/min a 29 ml/min en este estudio) y excreción de Na^+ ¹⁸². Sigue sin determinarse el significado terapéutico de esta observación.

Las pruebas indirectas de la hipótesis del bajo llenado en la cirrosis provienen también de estudios realizados en pacientes cuyo volumen se expande de forma aguda por inmersión hasta el cuello en agua caliente (experimento en el que la presión hidrostática del agua sobre las extremidades inferiores da lugar a la translocación de líquidos a la circulación cardiopulmonar central; véase la pág. 264) o mediante la inserción de una derivación peritoneo-venosa (mediante la cual se reinfunde líquido ascítico hacia la vena yugular interna) o mediante una derivación intrahepática transyugular porto-sistémica (donde se crea un canal de baja resistencia entre las venas hepáticas y la parte intrahepática de la vena porta)¹⁸³⁻¹⁸⁶. Estas modalidades son a veces capaces de inducir una marcada natriuresis y una reducción en la actividad de renina plasmática y la concentración de norepinefrina, todo lo cual sugiere una mejor perfusión tisular.

Tal y como se ha descrito antes, el efecto neto es que los pacientes con una cirrosis avanzada tienen unas tasas muy bajas de excreción de Na^+ (<10 meq/día en algunos casos)⁴⁹ *, una presión arterial sistémica que está a menudo por debajo de lo normal¹⁸⁷, una mayor secreción de las tres hormonas hipovolémicas (renina, norepinefrina y ADH)^{50,51-183} y un progresivo descenso en el filtrado glomerular^{50,188}.

Síndrome hepatorenal. El descenso progresivo de la mediación hemodinámica en el filtrado glomerular, cuando es clínicamente manifiesto, se llama síndrome hepatorenal¹⁹⁰⁻¹⁹². Este trastorno está inducido por una intensa vasoconstricción renal que se cree que refleja un desequilibrio entre los altos niveles de vasoconstrictores y un nivel relativamente bajo de vasodilatadores renales protectores (tales como las prostaglandinas y quizá las quininas). Los estudios en pacientes cirróticos no urémicos con ascitis sugieren que la incidencia aproximada del síndrome hepatorenal es de un 18% al cabo de un año y un 39% a los cinco años¹⁹³. El factor precipitante puede ser una infección o un cuadro de sangrado gastrointestinal, y los pacientes de máximo riesgo son aquellos con hiponatremia y una elevada actividad de renina plasmática, signos de activación neurohumoral marcada que reflejan una depleción de volumen circulante más intensa¹⁹³. La progresión hacia un fracaso renal se asocia típicamente con una caída en la presión arterial media, otro indicador de una vasodilatación sistémica progresivamente mayor.

El descenso del GFR en pacientes con cirrosis está inicialmente *enmascarado*, porque es frecuente que la producción tanto de urea como de creatinina esté muy reducida debido a la enfermedad hepática y a una menor masa muscular, respectivamente. Como resultado, algunos pacientes cirróticos con una concentración plasmática de creatinina dentro de límites «normales» (1,0 mg/dl a 1,3 mg/dl) tienen un filtrado glomerular tan bajo como de 20 ml/min-60 ml/min^{194,195}. El cálculo del aclaramiento de creatinina resolverá parcialmente este problema, dado que la reducción en la producción de creatinina se compensa con el descenso en la excreción de la misma. Sin embargo, el valor de aclaramiento que se obtiene, y debido a la mayor secreción de creatinina, tenderá a sobrestimar el verdadero GFR en hasta un 40% o más en pacientes con insuficiencia renal¹⁹⁵.

* La retención de sodio y la formación de ascitis no son llamativas en todas las enfermedades hepáticas, y son sucesos relativamente tardíos en la cirrosis biliar primaria¹⁹⁰. Los efectos natriuréticos y vasodilatadores renales de las sales biliares retenidas pueden ser los responsables de la relativa conservación de la función renal en esta enfermedad.

Estas manifestaciones renales de bajo llenado progresan en paralelo con la gravedad de la enfermedad hepática y pueden tener importancia pronóstica. Por ejemplo, los pacientes con una excreción de Na^+ por debajo de 10 meq/día o una concentración plasmática de Na^+ por debajo de 125 meq/L-130 meq/L (indicativa de una menor excreción de agua debido en parte a los mayores niveles de ADH) tienen un tiempo medio de supervivencia tan bajo como de cinco a seis meses, en comparación con más de dos años en los pacientes con ascitis pero sin estos hallazgos^{49,183}. La supervivencia media en el síndrome hepatorenal es de sólo unas pocas semanas, y fallecen el 90% de los pacientes en el plazo de tres meses¹⁹³.

En resumen, el bajo llenado parece ser de importancia primaria en la retención de sodio que se ve en los individuos con cirrosis^{46,170}. La vasodilatación esplácnica, que baja tanto la resistencia vascular como la presión arterial sistémicas, y de este modo la presión sinusoidal hepática aumentadas al acúmulo preferencial del líquido excesivo en el peritoneo.

Hormonas vasodilatadoras. Tal y como ocurre en la insuficiencia cardiaca, el grado de vasoconstricción renal inducido por la angiotensina II y la norepinefrina se minimiza inicialmente en la cirrosis por una mayor secreción renal de prostaglandinas y quininas vasodilatadoras^{50,196,197}. Estas hormonas parecen limitar también el grado de retención de Na^+ , dado que la prostaglandina E_2 y quizá la bradiquinina parecen disminuir la reabsorción tubular de Na^+ (véase Cap. 6).

Tratamiento. El tratamiento del edema en la cirrosis varía con la gravedad de la enfermedad¹⁶². Los pacientes con una enfermedad entre leve y moderada por lo general tienen una tasa basal de excreción de Na^+ de por lo menos 40 meq/día y una concentración plasmática de Na^+ relativamente normal^{49,50,183}. Estos hallazgos son un reflejo del estado de bajo llenado menos intenso, y por lo tanto de niveles más bajos de renina y de ADH. En esta situación, el primer paso es la restricción de la ingesta de sodio. Una dieta con 88 meq (2.000 mg) diarios de sodio es el nivel de restricción de sodio más práctico y que aún tiene éxito^{198,199}. Se puede seguir de forma ambulatoria sin comprar comidas especiales.

La ingesta de agua también necesita restringirse a unos 1.000 ml/día. Como se ha dicho antes, una reducción en la concentración plasmática de Na^+ es un problema frecuente en la enfermedad avanzada, dado que la combinación de una isquemia renal progresiva y de unos niveles crecientes de ADH limita de forma considerable la capacidad de excretar agua^{50,183,100}. Estos cambios se producen de forma paralela a la gravedad de la enfermedad hepática y, al igual que en la insuficiencia cardiaca congestiva¹⁴⁹, la hiponatremia es un marcador de una menor supervivencia de los pacientes²⁰⁰.

Sin embargo, esta dieta aislada sólo será efectiva en un pequeño subconjunto de pacientes cuya excreción urinaria de sodio es de más de 78 meq/día (88 meq de ingesta menos 10 meq de pérdidas no urinarias). Así, la mayoría de los pacientes con cirrosis y ascitis necesitarán de un tratamiento diurético. Sin embargo, el uso de diuréticos en un paciente con cirrosis se asocia con algunas preocupaciones relativamente poco usuales, entre las que figuran la velocidad a la que se eliminan los líquidos y un riesgo potencial de que se desarrolle una hipopotasemia y una alcalosis metabólica inducidas por los diuréticos.

Ritmo de pérdida de líquidos. Tal y como se ha descrito con anterioridad, la presencia o ausencia de edema periférico es un importante determinante del ritmo al que se pueden eliminar los líquidos con seguridad en un cirrótico. Después de la inducción de pérdida de líquidos con un diurético, el edema periférico se puede movilizar para proteger el volumen plasmático de manera relativamente ilimitada; en comparación, la mayoría de los pacientes sólo pueden movilizar con seguridad unos 300 a 500 ml de líquido ascítico al día^{76,77,80}. Como resultado, debería evitarse una pérdida de líquidos más rápida en aquellos pacientes que *sólo tienen ascitis*, dado que esto puede dar lugar a depleción de volumen plasmático y uremia (Fig. 16-7). Además, en esta situación no es necesaria una rápida diuresis, dado que en ausencia de una ascitis a mucha tensión, el exceso de líquidos no es un peligro inminente para el paciente.

El problema de la movilización de líquidos es incluso más importante en los pacientes con una ascitis maligna debida a una carcinomatosis peritoneal o a una ascitis maligna quílica. En esta situación, la obstrucción de los linfáticos inducida por el tumor impide en gran manera la movilización del líquido ascítico⁷⁹. Así, una diuresis incluso muy lenta probablemente produzca una depleción del volumen plasmático y uremia, a menos que el paciente tenga también edema periférico. Los pacientes con metástasis hepáticas masivas parecen representar una excepción a esta regla general. La ascitis en este proceso se debe a hipertensión intrahepática y se puede tratar de forma parecida a la ascitis cirrótica⁷⁹.

Evitando la alcalosis hipopotasémica. En la cirrosis se debe evitar el tratamiento aislado con diuréticos de asa, porque algunos pacientes han desarrollado *un coma hepático coincidiendo con el comienzo de una alcalosis hipopotasémica* y se han despertado sin más tratamiento que el reemplazo con KCl^{201,202}. La hipopotasemia puede favorecer el desarrollo de coma hepático aumentando la producción de amonio (NH₃) por las células tubulares renales^{203,204}, añadiéndolo así a las concentraciones sanguíneas de amonio ya elevadas que a menudo se encuentran en la enfermedad hepática grave. Este efecto renal de la hipopotasemia parece estar mediado por un *intercambio catiónico transcelular* en el que el K⁺ abandona la célula (para llenar los depósitos extracelulares) y la neutralidad eléctrica se mantiene en parte por el movimiento de los iones H⁺ extracelulares hacia el interior de la célula; la consiguiente acidosis intracelular es un potente estímulo para la producción de amonio (véase pág. 344).

La alcalosis metabólica concomitante puede también contribuir a este problema. De la ecuación de Henderson-Hasselbalch para el sistema tampón amonio/amoníaco,

$$\text{pH} = 9,0 + \log \frac{[\text{NH}_3]}{[\text{NH}_4^+]}$$

Una elevación en el pH extracelular tiende a convertir el NH₄⁺ en NH₃. Este último es soluble en lípidos y por tanto puede difundir a través de su gradiente de concentración hacia el interior de las células cerebrales, y aumentar así el grado de disfunción cerebral.

Régimen diurético. La espironolactona, un antagonista de la aldosterona, es el diurético de elección para el tratamiento inicial de la sobrecarga de líquidos en el contexto de una cirrosis. Es más eficaz que la furosemida aislada en pacientes con una enfermedad grave^{205,206}, y no induce hipopotasemia; por el contrario, este diurético ahorrador de potasio puede inducir hiperpotasemia. La espironolactona, que puede dar lugar a una

ginecomastia dolorosa, es a menudo más eficaz que la amilorida, otro diurético ahorrador de potasio que cierra directamente los canales de sodio lumbales sensibles a la aldosterona en los túbulos colectores, pero produce una diuresis menor en los pacientes con un marcado hiperaldosteronismo²⁰⁷.

El sorprendente hallazgo de que la espironolactona, un diurético considerado normalmente como débil, puede ser más eficaz que un diurético de asa en la ascitis cirrótica parece estar en relación con una menor tasa de excreción del fármaco en la orina²⁰⁸. La mayoría de los diuréticos están altamente unidos a proteínas en el plasma y entran por tanto en la luz tubular por secreción en el túbulo proximal, no por filtrado glomerular. Este proceso parece estar dificultado en la cirrosis como resultado de la retención de sustancias tales como las sales biliares, que pueden tener un efecto tóxico o competitivo sobre la secreción tubular²⁰⁸. En comparación, la espironolactona es el único diurético de uso común que no necesita acceso a la luz tubular. Difunde pasivamente desde el plasma hacia la célula a través de la membrana basolateral; entonces inhibe de forma competitiva el receptor de la aldosterona²⁰⁹.

La pauta terapéutica con más éxito es la combinación de dosis orales matutinas únicas de espironolactona y furosemida, empezando con 100 mg y 40 mg, respectivamente^{199,206}. Esta combinación en esta proporción mantiene por lo general un potasio normal. La dosis se puede doblar si no hay una respuesta clínica evidente.

Ascitis masiva. Los pacientes con ascitis masiva o sintomática (tal como la que produce falta de aliento o rotura inminente de una hernia umbilical) no se pueden tratar fácilmente con terapéutica diurética, a la vista de la recomendación de una pérdida neta de líquidos máxima de 300 a 500 ml/día cuando no existe edema periférico. A menudo estos pacientes se tratan con paracentesis total.

La paracentesis difiere del tratamiento diurético en tres aspectos importantes: es más fácil conseguir la eliminación de líquidos, el líquido se elimina con más rapidez y el riesgo de depleción de volumen plasmático está en relación con la *tasa de reacumulación de la ascitis* y no con la tasa de pérdida de líquidos. También puede reducir la presión dentro de las varices y la tensión de la pared de las mismas, y se reducirá así probablemente el riesgo de sangrado por varices²¹⁰.

La paracentesis total (o de gran volumen) se puede llevar a cabo con seguridad en pacientes con ascitis masiva o a tensión, dando lugar a *periodos de hospitalización más cortos y una menor incidencia de uremia y alteraciones electrolíticas*, en comparación con el tratamiento únicamente con diuréticos²¹¹⁻²¹⁴.

La necesidad de reemplazamiento con coloides después de una paracentesis total para intentar hacer más lenta la reacumulación de ascitis y por tanto minimizar la depleción del volumen circulante eficaz sigue siendo un tema controvertido^{211,212,215}. En un estudio de asignación aleatoria, los pacientes con ascitis a tensión sometidos a paracentesis total y que recibieron albúmina (10 g/L de ascitis eliminada) tuvieron menos probabilidades de presentar signos de deterioro hemodinámico tales como aumentos en la actividad de renina plasmática, empeoramiento de la función renal y/o hiponatremia grave²¹².

Sin embargo, no se ha podido demostrar una mejoría en la supervivencia, y no ha sido posible identificar por adelantado a los pacientes que se pueden beneficiar 215,216. Además, los grupos que utilizan expansores del plasma utilizan la mitad del expansor al

final de la paracentesis y el resto seis horas después; esto convierte un procedimiento esencialmente ambulatorio en otra situación en la que es necesario estar todo el día o permanecer por la noche en el hospital. Estos factores, así como el coste y la escasez de la albúmina, hacen que sea difícil de justificar el uso rutinario de la misma.

Ascitis resistente. No se considera que un paciente sea resistente a los diuréticos a menos que esté excretando menos de 78 meq de sodio (88 meq de ingesta dietética menos 10 meq de excreción no urinaria) al día mientras recibe diuréticos a las dosis que se han recomendado anteriormente²¹⁶. Los pacientes que excretan más de 78 meq de sodio al día deberían estar perdiendo peso. Si no lo hacen, no están cumpliendo la dieta y deberían visitar de nuevo al dietista. Los pacientes también se deben considerar resistentes a los diuréticos si desarrollan complicaciones significativas en relación con los mismos, tales como una uremia progresiva, una encefalopatía hepática o alteraciones electrolíticas progresivas.

La ascitis resistente a los diuréticos tiene lugar habitualmente asociada a una cirrosis avanzada, una elevada activación neurohumoral y una excreción de sodio extremadamente baja^{217,218}. La activación neurohumoral da lugar a vasoconstricción renal y a una mayor reabsorción de sodio (en el túbulo proximal y en los túbulos colectores). Incluso en aquellos no resistentes a los diuréticos, se produce un mayor grado de activación neurohumoral en los pacientes con una menor respuesta a los diuréticos²⁰⁵.

La enfermedad hepática progresiva es la causa más común del desarrollo de una verdadera resistencia a los diuréticos en un paciente previamente sensible a los mismos^{191,219}. Otras dos complicaciones de la cirrosis, como son el carcinoma hepatocelular y la trombosis de la vena portal, pueden estar detrás del desarrollo de este fenómeno.

Existen tres opciones para el control de líquidos en los pacientes resistentes a los diuréticos: la paracentesis, la inserción de una derivación portosistémica intrahepática transyugular y el trasplante de hígado^{198,199,220}. Si no existen contraindicaciones, el desarrollo de ascitis en un cirrótico previamente compensado es una indicación aceptada para entrar en lista de espera de trasplante. Los pacientes que entran en esta lista solamente después del desarrollo de resistencia a los diuréticos pueden no vivir lo suficiente como para recibir un nuevo hígado a causa de la escasez de órganos y de las largas listas de espera que existen.

El papel de las paracentesis totales seriadas en el tratamiento de la ascitis a tensión recurrente parece menos claro que el de la paracentesis utilizada como tratamiento inicial. La mayoría de estos pacientes no cumplen con su dieta baja en sodio y/o medicaciones, y simulan ser resistentes a los diuréticos, prefieren que se les elimine su ascitis en vez de seguir la dieta y tomar sus medicamentos. El problema con este método es que las paracentesis repetidas pueden provocar depleción de proteínas y complementos en comparación con el tratamiento con dieta y diuréticos, y pueden predisponer de forma indirecta a la infección del líquido ascítico²¹⁶.

Las presiones portal e intrahepática se pueden disminuir insertando una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). En aproximadamente un 75% de los pacientes con ascitis refractaria, observaciones no controladas sugieren que esta modalidad da lugar a una diuresis mayor, a una reducción marcada o completa de la ascitis, y a la interrupción del tratamiento diurético o a que se tengan que utilizar diuréticos en dosis mucho más bajas^{221,222}. Sin embargo, un estudio controlado de asignación aleato-

ría que comparaba el TIPS con la paracentesis encontró una mortalidad más elevada en el grupo TIPS (un 33 % frente a un 17%)²²³.

La colocación de un TIPS se asocia también con varias complicaciones, que incluyen la encefalopatía hepática (aproximadamente el 30 % de los pacientes)^{224,225}. Otro problema significativo es la trombosis precoz o la estenosis tardía de la derivación. Así, se está desvaneciendo el entusiasmo por esta técnica.

Una derivación peritoneo-venosa, que drena en la vena yugular interna, reinfunde la ascitis dentro del espacio vascular, y se popularizó como un tratamiento «fisiológico» de la ascitis resistente (y del síndrome hepatorenal). Sin embargo, debido a una excesiva cantidad de complicaciones ya que no existían ventajas en la supervivencia en comparación con el tratamiento médico, este procedimiento ha sido virtualmente abandonado^{226,227}. Probablemente, la única indicación para esta técnica es el raro paciente con ascitis cirrótica resistente a los diuréticos que no es candidato a trasplante y que tiene demasiadas cicatrices abdominales como para permitir paracentesis seguras²¹⁶.

Retención renal primaria de sodio

Los pacientes con una función cardíaca y hepática normal pueden desarrollar edema si existe una alteración renal primaria que impida la excreción de Na^+ y agua (Fig. 16-13). Esto se observa con la mayor frecuencia con el fallo renal agudo o crónico en el que el GFR bajo favorece la retención de Na^+ . Los pacientes con una glomerulonefritis aguda o el síndrome nefrótico, por ejemplo, son particularmente propensos a desarrollar un edema. En estos trastornos, los glomérulos están enfermos y la filtración se reduce, pero la función tubular es inicialmente normal. Así, el riñón se comporta como si estuviera mal perfundido y reabsorbe ávidamente el Na^+ ^{228,229}, en particular en los túbulos colectores^{33,36,37}. El efecto neto es la formación de edema, la supresión de la liberación de renina, altos niveles de ANP y frecuentemente una hipertensión que está inducida directamente por la expansión de volumen^{230,131}. Para un grado similar de ganancia de peso, los pacientes con síndrome nefrótico tienen una menor supresión de la liberación de renina y menos estimulación de la secreción de ANP que los pacientes con glomerulonefritis aguda²³¹. Estas observaciones sugieren un incremento menor en el volumen plasmático en el síndrome nefrótico, quizá debido a la baja presión oncótica (véase «Síndrome nefrótico», más adelante).

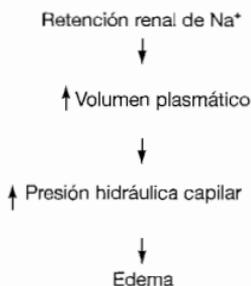


Figura 16-13. Patogénesis del edema en la retención renal primaria de Na^+ , que se debe con la mayor frecuencia a enfermedades glomerulares, insuficiencia renal avanzada o el uso de vasodilatadores potentes para el tratamiento de la hipertensión.

El manejo renal del Na^+ puede ser algo distinto en la enfermedad crónica, dado que la lesión glomerular se asocia con una disfunción tubular secundaria. Como resultado, en algunos pacientes se reduce la tendencia a la formación de edema a causa de un deterioro en la reabsorción tubular de Na^+ ²²⁸. Se aplican consideraciones similares a las enfermedades túbulo intersticiales primarias tales como la pielonefritis crónica, en la que es poco frecuente la retención precoz de Na^+ debido al daño tubular predominante.

Sin embargo, con la insuficiencia renal avanzada el filtrado glomerular desciende hasta cifras muy bajas y de nuevo la retención de Na^+ vuelve a ser un problema. En esta situación, *puede haber un límite muy estrecho en el que se puede mantener el equilibrio de Na^+* , dado que también está alterada la capacidad de conservar profundamente el Na^+ con una dieta baja en sodio²³². Así, la ingesta óptima de sodio para impedir tanto la depleción como la expansión de volumen debe determinarse de forma empírica.

Fármacos. Algunos fármacos pueden favorecer la reabsorción renal de Na^+ (Tabla 16-2). Esto se produce con mayor probabilidad en pacientes con hipertensión que se tratan con *vasodilatadores directos*, tales como el minoxidil y el diazóxido^{233,234}. Por ejemplo, los pacientes tratados con minoxidil necesitan a menudo un tratamiento con altas dosis de un diurético de asa (como 160-240 mg de furosemida) para impedir la formación de edema. El edema puede ser inducido también por los bloqueadores de los canales de calcio, en particular las dihidropiridinas. Sin embargo, está poco claro si es la salida del capilar por dilatación del esfínter precapilar o una retención renal primaria de Na^+ la responsable del edema²³⁵.

El mecanismo por el que estos agentes estimulan la retención de Na^+ es poco conocido. Es probable que la propia caída en la presión arterial tenga una función importante a través del fenómeno de natriuresis por presión (véase pág. 272). Además, los vasodilatadores directos activan también los sistemas nervioso simpático y renina-angiotensina-aldoesterona, que pueden estimular la retención de sodio^{233,236}. La capacidad de los agentes simpáticos para disminuir directamente la liberación de renina y la de los IECA para disminuir la producción de angiotensina II pueden por tanto explicar porqué estos fármacos no producen edema aunque puedan dar lugar a una reducción equivalente en la presión arterial.

Se ha sugerido también que los vasodilatadores pueden favorecer directamente la reabsorción de Na^+ ²³³. Sin embargo, hay dos observaciones que hacen esta afirmación poco verosímil. Primero, la tendencia a formar edema está directamente relacionada con la potencia vasodilatadora, y el efecto del minoxidil es mayor que el de la hidralacina, así como el efecto del nifedipino mayor que el de otros bloqueadores de los canales de calcio²³⁴. En segundo lugar, el diazóxido produce retención de Na^+ solamente si se administra de forma sistémica y baja la presión arterial, y no si se infunde directamente en la arteria renal²³⁷.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos se utilizan ampliamente en el tratamiento de trastornos reumatológicos y actúan de forma primaria inhibiendo la síntesis renal de prostaglandinas. Dado que las prostaglandinas mantienen la perfusión renal y pueden promover la excreción de Na^+ (véase Cap. 6), la disminución de su producción puede dar lugar a la retención de Na^+ y a edema²³⁸. Es particularmente probable que se produzca retención de líquidos en pacientes con una cirrosis o insuficiencia cardíaca

subyacentes, condiciones de hipovolemia efectiva en la que el efecto de las prostaglandinas se ve favorecido porque los elevados niveles de angiotensina II estimulan la síntesis de prostaglandinas.

La fludrocortisona es un mineralocorticoide sintético que se utiliza en el tratamiento del hipoaldosteronismo. Aunque este fármaco produce inicialmente retención de líquidos, es poco habitual el edema a causa del fenómeno del escape de los mineralocorticoides (véase pág. 185). Los estrógenos (solos o en los anticonceptivos orales) pueden promover también la retención de Na^+ , sobre todo en pacientes con un metabolismo estrogénico alterado por una enfermedad hepática^{239,240}.

Gestación. La gestación normal se asocia con la retención de 900 meq-1.000 meq de Na^+ y de 6 L a 8 L de agua²⁴¹. Esto se asocia por lo común con edema periférico ligero, en particular en el tercer trimestre, momento en el que la obstrucción parcial de la vena cava inferior por el útero aumentado de tamaño puede contribuir también a este hecho.

El grado de retención de líquidos en la gestación es por lo general independiente de las alteraciones en la ingesta de Na^+ , lo que sugiere que el balance de Na^+ se regula de forma estricta. Es posible, por ejemplo, que la retención de Na^+ refleje una respuesta *apropiada* a la vasodilatación sistémica (que aumenta la capacidad vascular) y una relativa hipotensión, y no un defecto en la función renal^{46,242}.

Edema por realimentación. Otro ejemplo de retención renal primaria de Na^+ se produce en el edema por realimentación. Los pacientes que ayunaron un tiempo tan corto como tres días mostraron una marcada retención de Na^+ y posiblemente edema después de ser realimentados con carbohidratos²⁴³. Se puede observar un fenómeno parecido durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética²⁴⁴ y en algunas mujeres con edema idiopático (véase «Edema idiopático», más adelante)²⁴⁵.

El mecanismo por el que están mediados estos cambios en el manejo del sodio no se conoce en su totalidad, pero la mayor disponibilidad de insulina parece desempeñar un papel importante. La insulina estimula de forma indirecta la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal y quizá en el asa de Henle y también en el túbulo distal²⁴⁶⁻²⁴⁸. Además, durante el ayuno se producen pérdidas de líquidos, en parte por la excreción de aniones de cetoácidos con Na^+ para mantener la electroneutralidad. Esto da lugar a la activación del sistema renina-angiotensina que, cuando se combina con un mayor aporte de Na^+ durante la realimentación, puede dar lugar a una sobrecarga de líquidos de rebote²⁴⁵.

Tratamiento. Los pacientes no gestantes con una retención primaria renal de sodio se pueden tratar de forma segura con diuréticos. A menos que se induzca una diuresis excesiva, no existe riesgo de depleción efectiva de volumen, dado que estos pacientes tienen una verdadera expansión de volumen. Sin embargo, a menudo se necesitan altas dosis de un diurético de asa (tales como un máximo de 160 mg a 200 mg de furosemina intravenosa, o dos veces esta cantidad por vía oral por una absorción incompleta)¹²⁸ con o sin una tiazida cuando existe una insuficiencia renal avanzada o cuando se administra minoxidil o diazóxido por una hipertensión grave^{234,249}. La diálisis o la hemofiltración son alternativas eficaces para el edema refractario en pacientes con insuficiencia renal.

En comparación, el edema durante el embarazo se considera un fenómeno fisiológico más que patológico. Como resultado, no se necesita una terapia con diuréticos, que puede llegar a tener un efecto deletéreo al disminuir la perfusión uterina.

El edema inducido por insulina o por realimentación es por lo general un fenómeno transitorio. Sin embargo, en algunos casos el edema persiste, y los pacientes pueden tratarse como si tuvieran edema idiopático (véase más adelante).

Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico puede producirse por una variedad de trastornos renales y se caracteriza por un aumento en la permeabilidad de la pared capilar glomerular a las proteínas, lo que da lugar a una mayor excreción de proteínas. Como se describió previamente, la retención primaria renal de Na^+ (y la consecuente expansión de volumen) parecen ser los factores principales en el edema nefrótico^{29-36,35}. Esto tiene importantes implicaciones para el tratamiento, dado que la apropiada eliminación del líquido de edema con diuréticos por lo general no da lugar ni a depleción de volumen plasmático ni a uremia³¹.

El segundo mecanismo, no mutuamente exclusivo con respecto al primero, del edema nefrótico es el bajo llenado debido a hipoalbuminemia^{38,41,42}. Esto tiene más probabilidades de producirse con el comienzo agudo de la nefrosis o en los pacientes con una hipoalbuminemia grave (concentración plasmática de albúmina por debajo de 1,5 g/dl)^{41,42}. En el momento en que exista un bajo llenado, el tratamiento con diuréticos puede dar lugar a signos de depleción de volumen.

Tratamiento. El principal objetivo del tratamiento en el síndrome nefrótico es, si ello es posible, revertir la enfermedad glomerular, como ocurre con los corticoesteroides en la enfermedad de cambios mínimos^{29,250}. Mientras se produce esta respuesta potencial, se puede utilizar un diurético de asa y la restricción del sodio de la dieta para controlar el edema³⁰. Se puede producir resistencia a los diuréticos, en particular en los pacientes con hipoalbuminemia marcada (concentraciones plasmáticas de albúmina por debajo de 2 g/dl) o en la insuficiencia renal avanzada. Este problema se debe en parte a que el fármaco libre se une en la luz de los túbulos a la albúmina filtrada, que convierte al diurético en inactivo^{251,252}.

Además, la hipoalbuminemia grave puede dar lugar de forma secuencial a una menor unión plasmática del diurético, a una mayor difusión del fármaco no ligado fuera del espacio vascular, y a una menor tasa de liberación del fármaco a la orina y una consiguiente menor excreción en la misma²⁵². En esta situación, mezclar el diurético de asa con albúmina antes de la infusión puede solucionar en parte la resistencia al diurético, ya que da lugar a un aumento en la excreción de Na^+ ^{253,254}.

Otras opciones terapéuticas comprenden dosis más altas del diurético de asa (hasta un máximo parecido al de la retención renal primaria de Na^+ antes mencionada) y a un tratamiento combinado con un diurético de asa y una tiazida²⁴⁹. La compresión de las piernas y la elevación periódica de las extremidades inferiores pueden también ser útiles al hacer que el retorno venoso hacia el corazón se eleve al máximo²⁵⁵.

Edema idiopático

El término *edema idiopático* se refiere a un trastorno que se produce en mujeres jóvenes menstruantes en ausencia de enfermedades cardíacas, hepáticas o renales^{245,256-258}. La retención de líquidos puede producirse inicialmente antes de la menstruación, pero a menudo se hace persistente. Los problemas emocionales (incluyendo la depresión y los síntomas neuróticos) y la obesidad son por lo común parte de este síndrome²⁵⁹.

Papel de la permeabilidad capilar. La etiología del edema idiopático es incierta. Muchas mujeres con este trastorno tienen una *respuesta anormal a la asunción de la posición erecta*. Los sujetos normales desarrollan un ligero grado de depleción de volumen plasmático en esta situación a causa del almacenamiento de líquido en las extremidades inferiores. Como resultado, se produce una caída en la excreción urinaria de Na^+ ²⁴⁰ y una ganancia diurna de peso que promedia 0,5 kg a 1,5 kg^{256,257}. En comparación, las mujeres con un edema idiopático pierden mucho más líquido desde el espacio vascular cuando se ponen de pie^{257,261}, dando lugar con frecuencia a marcadas elevaciones en la liberación de renina, norepinefrina y ADH y a una ganancia de peso mayor de la mañana a la tarde que puede exceder en los casos graves los 5 kg²⁵⁶⁻²⁵⁸.

Estas observaciones sugieren que el edema idiopático puede representar un síndrome de *permeabilidad capilar*, en el que la mayor permeabilidad capilar favorece el movimiento de líquidos fuera del espacio vascular, en particular en la posición erecta^{256,261}. Esta tendencia primaria a la depleción del volumen plasmático explica también porqué las presiones venosa yugular están en límites por debajo de la normalidad y no se produce edema de pulmón, incluso cuando existe un intenso edema periférico.

Los factores responsables de la salida de fluidos fuera de los capilares no son comprendidos en su totalidad: podría ser responsable bien una lesión capilar primaria²⁶² o una hemodinámica capilar alterada. Es posible, por ejemplo, que la dilatación del esfínter precapilar tenga un papel central permitiendo que un porcentaje mayor de la presión sistémica se transmita al capilar, aumentando así la presión hidráulica capilar. Las mujeres con edema idiopático tienen a menudo alteraciones en la función hipotalámica, dando lugar a una liberación anormal de prolactina, hormona luteinizante y quizá otras hormonas²⁶³. Estos cambios podrían entonces afectar al control de la circulación capilar.

Realimentación. Es típico que las mujeres con edema idiopático sean muy conscientes de su peso y que reduzcan de forma drástica su ingesta de alimentos durante días en un intento de perder peso. El consiguiente final de este ayuno puede dar lugar a una rápida ganancia de peso por vía del fenómeno del edema de realimentación (véase en páginas anteriores)²⁴⁵.

Edema inducido por diuréticos. Otra teoría postula que el edema idiopático puede ser de forma paradójica *inducido por la administración crónica de diuréticos*^{245,264}. De acuerdo con esta hipótesis, los pacientes comienzan inicialmente a tomar un diurético por un ligero grado de retención de líquidos. Según continúa el tratamiento, la hipovolemia persistente inducida por el diurético da lugar a la activación de mecanismos de retención de Na^+ , en particular el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Si se deja entonces de tomar el diurético, el paciente puede ser incapaz de detener de forma *aguda* estos mecanismos de retención de Na^+ , lo que dará lugar a la rápida formación de edema y a la asunción *equivocada* de que está indicado un tratamiento crónico con diuréticos. Sin embargo, si el paciente se mantiene sin diuréticos durante una a tres semanas, es frecuente que se produzca una diuresis espontánea, con resolución del edema (Fig. 16-14).

Es incierta la frecuencia con la que los diuréticos son los responsables del edema idiopático. Algunos investigadores han propuesto que la mayoría de los casos son inducidos por diuréticos^{245,264}, mientras que otros han descubierto que la mayoría de los pacientes no tienen historia o signos de uso de diuréticos (depleción de volumen, hipopotasemia, determinación positiva en orina)²⁶⁵.

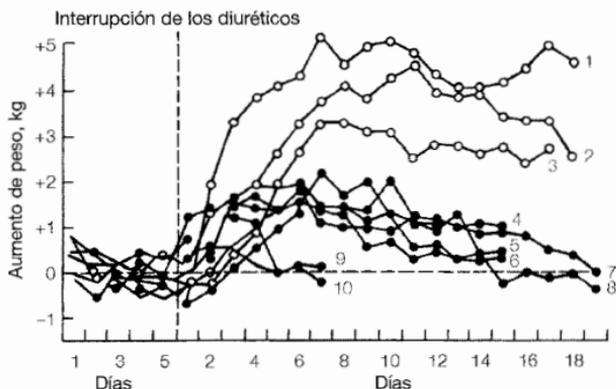


Figura 16-14. Cambios en el peso antes y después de interrumpir los diuréticos en diez pacientes con edema idiopático. Los pacientes del 4 al 10 volvieron a su peso basal dentro del plazo de 20 días. Los pacientes 1 a 3 mantuvieron su ganancia de peso pero eventualmente perdieron el peso, suplementario después de recibir una dieta baja en sodio. (Tomado de MacGregor GA, Roulston JE, Markandu ND, Jones JC, de Wardener HE, Lancet 1:397, 1979, con autorización.)

Diagnóstico. El diagnóstico de edema idiopático es de exclusión y sólo debería considerarse en mujeres menstruantes que tienen una concentración plasmática de albúmina normal, una presión venosa yugular normal y que no tienen muestras de enfermedades cardíacas, hepáticas o renales. El edema idiopático debería diferenciarse del edema premenstrual. Este último trastorno se produce en muchas mujeres; es ligero y autolimitado, con una diuresis que comienza a la vez o poco después del comienzo de la menstruación. En esta situación la retención de líquidos parece estar mediada de forma humoral, dado que los estrógenos o posiblemente la prolactina puedan ser los responsables de la retención de líquidos.

Algunas mujeres ya están recibiendo tratamiento diurético cuando acuden por primera vez a un médico nuevo, a veces en dosis masivas que pueden exceder los 600 mg de furosemida al día²⁶⁶. Como resultado, la hipopotasemia es un problema común, y la concentración plasmática de K^+ en los casos graves se encuentra persistentemente por debajo de 3 meq/L. Este tratamiento incontrolado puede dar lugar a dos complicaciones potenciales: rabdomiólisis (que puede ser en parte debida a la depleción de K^+ (véase pág. 859); e insuficiencia renal crónica que, en la biopsia renal, se caracteriza por llamas cicatrices y atrofia túbulo-intersticial y por el engrosamiento de la íntima en las arterias interlobulares^{266,267}. Tanto la hipopotasemia crónica como raramente una nefritis intersticial secundaria a los diuréticos pueden contribuir a la lesión renal. La interrupción del tratamiento con diuréticos por lo general da lugar a una recuperación por lo menos parcial de la función renal²⁶⁶.

Tratamiento. Dado que el edema inducido por diuréticos parece ser operativo en algunos pacientes, el tratamiento inicial debería consistir en una dieta baja en sodio y la interrupción del tratamiento diurético durante tres a cuatro semanas (Fig. 16-14). El paciente debería saber que esto dará lugar inicialmente a una ganancia de peso y asegurarle que los diuréticos siempre se volverán a introducir si no se produce una diuresis espon-

tánea. Si se hace evidente que es necesario un diurético, se debería utilizar la dosis eficaz más baja y darse a primera hora de la tarde, dado que el edema se acumula sobre todo a lo largo del día, cuando el paciente está de pie²⁵⁷.

En pacientes que no están tomando diuréticos o aquellos que no responden a la retirada de los mismos, se ha sugerido que una dieta con restricción de sodio y carbohidratos (aproximadamente 90 g/día) daría lugar a la resolución del edema en muchos casos²⁶⁶. Se presume que este efecto es lo contrario de la retención de sodio que se ve con la realimentación.

Los pacientes que son resistentes a este tratamiento conservador son a menudo difíciles de tratar de forma eficaz. Se puede utilizar un tratamiento con diuréticos de asa a dosis altas con un cuidadoso control del K⁺ del plasma y de la concentración de creatinina²⁶⁶. Una alternativa que ha sido eficaz en algunos casos es bloquear el sistema renina-angiotensina con un IECA^{261,268}. Minimizar el grado de hiperaldoesteronismo secundario puede disminuir la cantidad de líquido que se retiene durante el día. Sin embargo, esto no impide el escape de los capilares o la depleción de volumen plasmático. Como resultado, estos agentes disminuyen a menudo la presión arterial sistémica en 5 mm Hg a 10 mm Hg, lo que da síntomas de hipotensión en algunos pacientes²⁶¹.

Se han intentado dos modalidades terapéuticas adicionales en el edema idiopático refractario. Algunos pacientes seleccionados han respondido a un tratamiento dirigido a revertir una posible deficiencia de dopamina mediante la administración del agonista dopaminérgico bromocriptina con una combinación de levodopa-carbidopa^{256,269,270}. Sin embargo, la eficacia de estos agentes sigue sin comprobarse, y su uso se puede asociar con efectos colaterales inaceptables.

También ha tenido algún éxito aumentar la actividad simpática con bajas dosis de anfetaminas o el agonista simpático efedrina (15 mg a 60 mg tres veces al día)^{257,271,272}. Estos fármacos pueden actuar constriñendo el esfínter precapilar, disminuyendo así la presión hidrúlica capilar y retardando el movimiento de líquidos fuera de los capilares. La efedrina se ha administrado con éxito con un IECA²⁷². Los efectos secundarios se pueden reducir al mínimo utilizando dosis más bajas de efedrina.

PROBLEMAS

16-1. ¿En cuál de los siguientes estados edematosos el uso apropiado de diuréticos puede inducir o exacerbar una depleción del volumen circulante eficaz?

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Síndrome nefrótico con una concentración plasmática de albúmina de 2,8 g/dl.
- Fracaso renal.
- Cirrosis y ascitis.

¿Cuál es la forma más sencilla de detectar este cambio?

- Determinación de la concentración urinaria de Na⁺.
- Determinación del BUN.
- Estimación de la presión venosa yugular.
- Determinación de la presión arterial sistémica.

16-2. Un varón previamente sano de 45 años de edad es ingresado por comienzo súbito de dolor torácico opresivo y disnea. La valoración médica confirma el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con edema pulmonar. Después del tratamiento con oxígeno, ventilación con presión positiva intermitente y diuréticos queda libre de edemas. A causa de la diuresis, su peso ha disminuido en 3 kg a las 24 horas posteriores al ingreso y su presión venosa yugular estimada es inferior a 5 cm H₂O. En este momento, se observa que está oligúrico, con una concentración urinaria de Na⁺ de 4 meq/L. Su BUN ha aumentado de 10 a 28 mg/dl.

- a) ¿Cuáles son las dos causas más verosímiles de la oliguria y el aumento en el BUN?
- b) ¿Podría distinguir necesariamente una reacción de eyección normal entre estas posibilidades?
- c) ¿La presión yugular venosa baja excluye la presencia de disfunción cardíaca?
- d) ¿Es su volumen extracelular total mayor que, igual o inferior a lo normal?
- e) ¿Qué modalidad de tratamiento podría volver su diuresis y su BUN a la normalidad?

BIBLIOGRAFÍA

1. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 1991, chap. 16.
2. Taylor AE. Capillary fluid filtration: Starling forces and lymph flow. *Circ Res* 49:557, 1981.
3. Renkin EM. Regulation of the microcirculation. *Microvasc Res* 30:251, 1985.
4. Murray JF. The lung and heart failure. *Hosp Prac* 20(4):55, 1985.
5. Crandall ED, Staub NC, Goldberg HS, Effros RM. Recent developments in pulmonary edema. *Ann Intern Med* 99:808, 1983.
6. Davis MJ. Control of bat wing capillary pressure and blood flow during reduced renal perfusion pressure. *Am J Physiol* 255:H1114, 1988.
7. Deitch EA. Current concepts: The management of burns. *N Engl J Med* 323:1249, 1990.
8. Belldregun A, Webb D, Austin HA III, et al. Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med* 106:817, 1987.
9. Gold PJ, Thompson JA, Markowitz DR, et al. Metastatic renal cell carcinoma: Long-term survival after therapy with high-dose continuous-infusion interleukin-2. *Cancer J Sci Am* 3(suppl):S85, 1997.
10. Teelucksingh S, Padfield PL, Edwards CRW. Systemic capillary leak syndrome. *Q J Med* 75:515, 1990.
11. Cicardi M, Gardinali M, Bisiani G, et al. The systemic capillary leak syndrome: Appearance of interleukin-2-receptor-positive cells during attacks. *Ann Intern Med* 113:475, 1990.
12. Droder RM, Kyle RA, Griep PR. Control of systemic capillary leak syndrome with aminophylline and terbutaline. *Am J Med* 92:523, 1992.
13. Amoura Z, Papo T, Ninet J, et al. Systemic capillary leak syndrome: Report on 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med* 103:514, 1997.
14. Ohlsson K, Björk P, Bergenfeldt M, et al. Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from septic shock. *Nature* 348:550, 1990.
15. Colletti LM, Remick DG, Burtch GD, et al. Role of tumor necrosis factor- α in the pathophysiological alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Clin Invest* 85:1936, 1990.
16. Miller EJ, Cohen AB, Matthay MA. Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome from sepsis. *Crit Care Med* 24:1448, 1996.
17. Bollinger A, Frey J, Jäger K, et al. Patterns of diffusion through skin capillaries in patients with long-term diabetes. *N Engl J Med* 307:1305, 1982.
18. Hommel E, Mathiesen ER, Aukland K, Parving H-H. Pathophysiological aspects of edema formation in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 38:1187, 1990.
19. Wolf BA, Williams JR, Easom RA, et al. Diacylglycerol accumulation and microvascular abnormalities induced by elevated glucose levels. *J Clin Invest* 87:31, 1991.
20. Brownlec M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 15:1835, 1992.
21. Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: Classification, diagnosis and therapy. *Vasc Med* 3:145, 1998.
22. Parving HH, Hansen JM, Nielsen SL, et al. Mechanisms of edema formation in myxedema: Increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. *N Engl J Med* 301:460, 1979.

23. Hollander W, Reilly P, Burrows BA. Lymphatic flow in human subjects as indicated by the disappearance of I^{131} -labeled albumin for the subcutaneous tissue. *J Clin Invest* 40:222, 1961.
24. Kwan T, Pinteá M, García Morino F, et al. Transcapillary oncotic pressure in the edema of congestive heart failure. *Nephron* 54:21, 1990.
25. Zink J, Greenway CV. Intraperitoneal pressure in formation and reabsorption of ascites in cats. *Am J Physiol* 233:H185, 1977.
26. Henriksen JH, Stage JG, Schlichting P, Winkler K. Intraperitoneal pressure: Ascitic fluid and splanchnic vascular pressures, and their role in prevention and formation of ascites. *Scand J Clin Lab Invest* 40:493, 1980.
27. Fauchald PF. Transcapillary colloid osmotic pressure gradient and body fluid volumes in renal failure. *Kidney Int* 29:895, 1986.
28. Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB, Dorhout Mees EJ. Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: Observations during disease and recovery. *Nephron* 40:391, 1985.
29. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 45:266, 1994.
30. Rose BD. Mechanism and treatment of edema in nephrotic syndrome, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
31. Geers AB, Koomans HA, Roos JC, Dorhout Mees EJ. Preservation of blood volume during edema removal in nephrotic subjects. *Kidney Int* 28:562, 1985.
32. Kaysen GA, Paukert TT, Menke DJ, et al. Plasma volume expansion is necessary for edema formation in the rat with Heymann nephritis. *Am J Physiol* 248:F247, 1985.
33. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 71:91, 1983.
34. Perico N, Delaini F, Lupini C, et al. Blunted excretory response to atrial natriuretic peptide in experimental nephrosis. *Kidney Int* 36:57, 1989.
35. Koomans HA, Boer WH, Dorhout Mees EJ. Renal function during recovery from minimal lesions nephrotic syndrome. *Nephron* 47:173, 1987.
36. Buerkert J, Martin DR, Trigg D, Simon EE. Sodium handling by deep nephrons and the terminal collecting duct in glomerulonephritis. *Kidney Int* 39:850, 1991.
37. Valentin J-P, Qiu C, Muldowney WP, et al. Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 90:1302, 1992.
38. Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 53:1111, 1998.
39. Eder HA, Lauson HD, Chinard FP, et al. A study of the mechanisms of edema formation in patients with the nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 33:636, 1954.
40. Luetscher JA Jr, Hall AD, Kremer VL. Treatment of nephrosis with concentrated human serum albumin. II. Effects of renal function and on excretion of water and some electrolytes. *J Clin Invest* 29:896, 1950.
41. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, et al. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 346:148, 1995.
42. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA. Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 10:323, 1999.
43. Zarins CK, Rice CL, Peters RM, Virgilio RW. Lymph and pulmonary response to isobaric reduction in plasma oncotic pressure in baboons. *Circ Res* 43:925, 1978.
44. Mayatepek E, Becker K, Gana L, et al. Leukotrienes in the pathophysiology of kwashiorkor. *Lancet* 342:958, 1993.
45. Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: A unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 113:155, 1990.
46. Schrier RW. An odyssey into the milieu intérieur: Pondering the enigmas. *J Am Soc Nephrol* 1:1549, 1992.

47. Epstein FH, Ferguson TB. The effect of the formation of an arteriovenous fistula upon blood volume. *J Clin Invest* 34:434, 1955.
48. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 32:1025, 1953.
49. Aroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 94:198, 1981.
50. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Campos J, et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 26:72, 1984.
51. Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, et al. Estimated central blood volume in cirrhosis: Relationship to sympathetic nervous activity, β -adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* 16:1163, 1992.
52. Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol* 10:1833, 1999.
53. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and renal hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 97:1304, 1989.
54. Stein JH, Osgood RW, Boonjareen S, et al. Segmental sodium reabsorption in rats with mild and severe volume depletion. *Am J Physiol* 227:351, 1974.
55. Bell NJ, Schedl HP, Bartter FC. An explanation for abnormal water retention and hyposmolality in congestive heart failure. *Am J Med* 36:C, 1964.
56. Schedl HP, Bartter FC. An explanation for and experimental correction of the abnormal water diuresis in cirrhosis. *J Clin Invest* 39:248, 1960.
57. Chou S-Y, Porush JG, Faubert PF. Renal medullary circulation: Hormonal control. *Kidney Int* 37:1, 1990.
58. Faubert PF, Chou S-Y, Porush JG, et al. Papillary plasma flow and tissue osmolality in chronic caval dogs. *Am J Physiol* 242:F370, 1982.
59. Chou S-Y, Reiser I, Porush JG. Reversal of Na^+ retention in chronic caval dogs by verapamil: Contribution of medullary circulation. *Am J Physiol* 263:F642, 1992.
60. Grausz H, Lieberman R, Earley LE. Effect of plasma albumin on sodium reabsorption in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1:47, 1972.
61. Watkins L Jr, Burton JA, Haber E, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in congestive failure in conscious dogs. *J Clin Invest* 57:1606, 1976.
62. DiBona GF, Herman PJ, Sawin LL. Neutral control of renal function in edema-forming states. *Am J Physiol* 254:R1017, 1988.
63. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 63:645, 1981.
64. Chonko AM, Bay WH, Stein JH, Ferris TF. The role of renin and aldosterone in the salt retention of edema. *Am J Med* 63:881, 1977.
65. Schunkert H, Ingelfinger JR, Hirsch AT, et al. Evidence for tissue specific activation of renal angiotensinogen mRNA expression in chronic stable experimental heart failure. *J Clin Invest* 90:1523, 1992.
66. McHugh TJ, Forrester J, Adler L, et al. Pulmonary vascular congestion in acute myocardial infarction: Hemodynamic and radiologic correlations. *Ann Intern Med* 76:29, 1972.
67. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 332:27, 1995.
68. Guazzi M, Polese A, Margrini F, et al. Negative influences of ascites on the cardiac function of cirrhotic patients. *Am J Med* 59:175, 1975.
69. Carrie BJ, Hilberman M, Schroeder JS, Myers BD. Albuminuria and the permeable properties of the glomerulus in heart failure. *Kidney Int* 17:507, 1980.
70. Gines P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V, et al. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17:175, 1997.
71. Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM, et al. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol* 16:249, 1992.
72. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: Causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis* 23:331, 1994.

73. Cohn JN. Blood pressure and cardiac performance. *Am J Med* 55:351, 1973.
74. Stampfer M, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Hemodynamic effects of diuresis at rest and during intense exercise in patients with impaired cardiac function. *Circulation* 37:900, 1968.
75. Lal S, Murtagh JG, Pollock AM, et al. Acute hemodynamic effects of furosemide in patients with normal and raised left atrial pressures. *Br Heart J* 31:711, 1969.
76. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: The importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 90:1827, 1986.
77. Shear L, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 282:1391, 1970.
78. Duncan LE Jr, Bartter FC. The effect of changes in body sodium on extracellular fluid volume and aldosterone and sodium excretion by normal and edematous men. *J Clin Invest* 35:1299, 1956.
79. Pockros PJ, Esrason KT, Nguyen C, et al. Mobilization of malignant ascites with diuretics is dependent on ascitic fluid characteristics. *Gastroenterology* 103:1302, 1992.
80. Boyer TD. Removal of ascites: What's the rush. *Gastroenterology* 90:2022, 1986.
81. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJC. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *N Engl J Med* 295:1356, 1976.
82. Starr I Jr. The role of "static blood pressure" in abnormal increments of venous pressure, especially in heart failure: Clinical and experimental studies. *Am J Med Sci* 199:40, 1940.
83. Warren JV, Stead EA. Fluid dynamics in chronic congestive heart failure: An interpretation of the mechanisms producing the edema, increased plasma volume, and elevated venous pressure in certain patients with prolonged congestive failure. *Arch Intern Med* 73:138, 1944.
84. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 31:1402, 1987.
85. Packer M. Neurohumoral interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 77:721, 1988.
86. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 319:1065, 1127, 1988.
87. Winaver J, Hoffman A, Burnett JC Jr, Haramati A. Hormonal determinants of sodium excretion in rats with high-output heart failure. *Am J Physiol* 254:R776, 1988.
88. Braunwald E, Plauth WH, Morrow AG. A method for the detection and quantification of impaired sodium excretion. *Circulation* 32:223, 1965.
89. Noble MIM. The Frank-Starling curve. *Clin Sci* 54:1, 1978.
90. Lakatta EG. Starling's law of the heart is explained by an intimate interaction of muscle length and myofilament calcium activation. *J Am Coll Cardiol* 10:1157, 1987.
91. Reddy HK, Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 12:353, 1988.
92. Higgins CB, Vatner SF, Franklin D, Braunwald E. Effects of experimentally produced heart failure on the peripheral vascular response to severe exercise in conscious dogs. *Circ Res* 31:186, 1972.
93. Millard RW, Higgins CB, Franklin D, Vatner SF. Regulation of the renal circulation during severe exercise in normal dogs and dogs with experimental heart failure. *Circ Res* 31:881, 1972.
94. Ring-Larsen H, Hendriksen JH, Wilken C, et al. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: Effect of posture. *Br Med J* 292:1351, 1986.
95. Schwinger RH, Bohm M, Koch A, et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circ Res* 74:959, 1994.
96. Gault JH, Covell JW, Braunwald E, Ross J Jr. Left ventricular performance following correction of free aortic regurgitation. *Circulation* 42:773, 1970.
97. Komamura K, Shannon RP, Ihara T, et al. Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. *Am J Physiol* 265:H1119, 1993.
98. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med* 117:502, 1992.

99. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:1557, 1991.
100. Soufer R, Wohlgeleertner D, Vita NA, et al. Intact left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 55:1032, 1985.
101. Kloner RA, Przyklenk K. Hibernation and stunning of the myocardium. *N Engl J Med* 325:1877, 1991.
102. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence of the "hibernating myocardium." *J Am Coll Cardiol* 8:1467, 1986.
103. Gerber BL, Wijns W, Vanoverschelde JL, et al. Myocardial perfusion and oxygen consumption is reperfused noninfarcted dysfunctional myocardium after unstable angina: Direct evidence for myocardial stunning in humans. *J Am Coll Cardiol* 34:1939, 1999.
104. Marban E. Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 83:681, 1991.
105. Mettauer B, Rouleau J-L, Bichet D, et al. Sodium and water excretion abnormalities in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 105:161, 1986.
106. Francis GC, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 82:1724, 1990.
107. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 310:347, 1984.
108. Raine AEG, Erne P, Burgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 315:533, 1986.
109. Awazu M, Imada T, Kon V, et al. Role of endogenous atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Physiol* 257:R641, 1989.
110. Creager MA, Hirsch AT, Navel EG, et al. Responsiveness of atrial natriuretic factor to reduction in right atrial pressure in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 6:1191, 1988.
111. Yasue H, Obata K, Okamura K, et al. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 83:46, 1989.
112. Lerman A, Gibbons RJ, Rodenheffer RJ, et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 341:1105, 1993.
113. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 341:1109, 1993.
114. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 97:1921, 1998.
115. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 77:828, 1996.
116. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 351:9, 1998.
117. Gropper MA, Wiener-Kronish J, Hashimoto S. Acute cardiogenic pulmonary edema. *Clin Chest Med* 15:501, 1994.
118. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, et al. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 288:1087, 1973.
119. Cotter G, Metzkor E, Faigenberg Z, et al. Randomized trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary edema. *Lancet* 351:389, 1998.
120. Crexells C, Chatterjee K, Forrester JS, et al. Optimal level of filling pressure in the left side of the heart in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 289:1263, 1973.
121. Gage J, Rutman H, Lucido D, et al. Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure. *Circulation* 74:367, 1986.

122. Mager G, Klocke RK, Kux A, et al. Phosphodiesterase III inhibition or adrenoreceptor stimulation: Milrinone as an alternative to dobutamine in the treatment of severe heart failure. *Am Heart J* 121:1974, 1991.
123. Aberman A, Fulop M. The metabolic and respiratory acidosis of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* 76:173, 1972.
124. Fulop M, Horowitz M, Aberman A, Jaffee E. Lactic acidosis in pulmonary edema due to left ventricular failure. *Ann Intern Med* 79:180, 1973.
125. ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 26:1376, 1995.
126. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, et al. Double blind-comparison of captopril alone versus fusemid plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 2:709, 1987.
127. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, et al. Symptomatic assessment of patients with heart failure: Double-blind comparison of increasing doses of diuretics and captopril in moderate heart failure. *Lancet* 2:770, 1986.
128. Brater D, Voelker JR. Use of diuretics in patients with renal disease, in Bennett WM, McCarron DA (eds): *Contemporary Issues in Nephrology. Pharmacotherapy of Renal Disease and Hypertension*. New York, Churchill Livingstone, 1987.
129. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 100:1311, 1999.
130. Pitt B, Zannad F, Fomme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341:709, 1999.
131. Smith TW. Digitalis: Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med* 318:358, 1988.
132. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 329:1, 1993.
133. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results for the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 22:955, 1993.
134. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336:525, 1997.
135. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 312:277, 1985.
136. Beiser GD, Epstein SE, Stampfer M, et al. Studies on digitalis. XVII. Effects of ouabain on the hemodynamic response to exercise in patients with mitral stenosis in normal sinus rhythm. *N Engl J Med* 278:131, 1968.
137. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:293, 1991.
138. Cohn J, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:303, 1991.
139. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 327:685, 1992.
140. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results from the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 327:669, 1992.
141. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavia Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316:1429, 1987.
142. Sharmna D, Buyse M, Pitt B, et al. Meta-analysis of observed mortality data from all-controlled, double-blind, multiple-dose studies of losartan in heart failure. *Am J Cardiol* 85:187, 2000.
143. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 314:1547, 1986.
144. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 153:937, 1993.

145. Braunwald E. ACE inhibitors—A cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 325:351, 1991.
146. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] trial). *Am J Cardiol* 70:492, 1992.
147. Packer M, Lee WH, Medina N, et al. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 106:346, 1987.
148. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M. Influence of renal function on the hemodynamic and clinical responses to long-term captopril therapy in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 104:147, 1986.
149. Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al. Identification of hyponatremia as a risk factor for the development of functional renal insufficiency during converting enzyme inhibition in severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 10:837, 1987.
150. Packer M, Lee WH, Yushak M, Medina N. Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 315:847, 1986.
151. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334:1349, 1996.
152. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353:2001, 1999.
153. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 353:9, 1999.
154. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 98:1184, 1998.
155. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyou CL, et al. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 33:924, 1999.
156. Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 79:794, 1997.
157. Campbell EJ, Short DS. The cause of oedema in cor pulmonale. *Lancet* 1:1184, 1960.
158. Richens JM, Howard P. Oedema in cor pulmonale. *Clin Sci* 62:255, 1982.
159. Farber MO, Roberts LR, Weinberger MH, et al. Abnormalities of sodium and H₂O handling in chronic obstructive lung disease. *Arch Intern Med* 142:1326, 1982.
160. Reihman DH, Farber MO, Weinberger MH, et al. Effect of hypoxemia on sodium and water excretion in chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 78:87, 1985.
161. Bear R, Goldstein M, Philipson M, et al. Effect of metabolic alkalosis on respiratory function in patients with chronic obstructive lung disease. *Can Med Assoc J* 117:900, 1977.
162. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis, in Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Treatment*. Philadelphia, Sanders, 1998, p. 1310.
163. Naccarato R, Messa P, D'Angelo A, et al. Renal handling of sodium and water in early chronic liver disease. *Gastroenterology* 81:205, 1981.
164. La Villa G, Salmeron JM, Arroyo V, et al. Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 102:2114, 1992.
165. Levy M. Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal cirrhosis. *Am J Physiol* 233:F572, 1977.
166. Better OS, Schrier RW. Disturbed volume homeostasis in patients with cirrhosis of the liver. *Kidney Int* 23:303, 1983.
167. Unilowsky B, Wexler MJ, Levy M. Dogs with experimental cirrhosis of the liver but without intrahepatic hypertension do not retain sodium or form ascites. *J Clin Invest* 72:1594, 1983.
168. DiBona GF. Renal neural activity in hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 25:841, 1984.

169. Levy M, Wexler MJ. Hepatic denervation alters first-phase urinary sodium excretion in dogs with cirrhosis. *Am J Physiol* 253:F664, 1987.
170. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8:1151, 1988.
171. Albilos A, Colombato LA, Groszmann RJ. Vasodilation and sodium retention in prehepatic portal hypertension. *Gastroenterology* 102:931, 1992.
172. Wong F, Massie D, Colman J, Dudley F. Glomerular hyperfiltration in patients with well compensated hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 104:884, 1993.
173. Wong F, Massie D, Hsu P, Dudley F. Indomethacin-induced renal dysfunction in patients with well-compensated hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 104:869, 1993.
174. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A role for nitric oxide? *Lancet* 337:776, 1991.
175. Pizcueta P, Pique JM, Fernandez M, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 103:1909, 1992.
176. Claria J, Jimenez W, Ros J, et al. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: Role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* 15:343, 1992.
177. Sieber CC, Lopez Talavera JC, Groszmann RJ. Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyperactivity in ascitic cirrhotic rats. *Gastroenterology* 104:1750, 1993.
178. Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 103:235, 1992.
179. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: Relationship to endotoxemia. *Hepatology* 18:1139, 1993.
180. Battista S, Bar F, Mengozzi G, et al. Systemic and portal nitric oxide and endothelin-1 levels in cirrhotic patients. *J Hepatol* suppl 1:73(a), 1995.
181. Sherlock S. The kidneys in hepatic cirrhosis: Victims of portal-systemic venous shunting (portal-systemic nephropathy). *Gastroenterology* 104:931, 1993.
182. Lenz K, Hortnagl H, Druml W, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 101:1060, 1991.
183. Nicholls KM, Shapiro MD, Groves BS, Schrier RW. Factors determining response to water immersion in non-excretor cirrhotic patients. *Kidney* 30:417, 1986.
184. Shapiro MD, Nicolls KM, Groves BM, et al. Interrelationship between cardiac output and vascular resistance as determinants of effective arterial blood volume in cirrhotic patients. *Kidney Int* 28:206, 1985.
185. Shaw-Stiffel T, Campbell PJ, Sole MJ, et al. Renal prostaglandin E₂ and other vasoactive modulators in refractory hepatic ascites: Response to peritoneovenous shunting. *Gastroenterology* 95:1332, 1988.
186. Guevara M, Gines P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 28:416, 1998.
187. Tristani RE, Cohn JN. Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure: Effect of volume expansion. *J Clin Invest* 46:1894, 1967.
188. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in patients with cirrhosis. *Am J Med* 49:175, 1970.
189. Better OS. Renal and cardiovascular dysfunction in liver disease. *Kidney Int* 29:598, 1986.
190. Epstein M. Hepatorenal syndrome: Emerging perspectives of pathophysiology and therapy. *J Am Soc Nephrol* 4:1735, 1994.
191. Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol* 10:1833, 1999.
192. Badalamenti S, Graziani G, Salerno F, Ponticelli C. Hepatorenal syndrome: New perspectives in pathogenesis and treatment. *Arch Intern Med* 153:1957, 1993.
193. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and treatment of the hepatorenal syndrome with ascites. *Gastroenterology* 105:229, 1993.
194. Papadakis MA, Arieff AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am J Med* 82:945, 1987.

195. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitation of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 154:201, 1994.
196. Laffi G, La Villa G, Pinzani M, et al. Altered renal and platelet arachidonic acid metabolism in cirrhosis. *Gastroenterology* 90:274, 1986.
197. Wong PY, Talamo RC, Williams GH. Kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 73:1114, 1977.
198. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 330:337, 1994.
199. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 27:264, 1998.
200. Papadakis MA, Fraser CL, Arieff AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med* 76:675, 1990.
201. Gabuzda GJ, Hall PW III. Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism and hepatic coma. *Medicine* 45:481, 1966.
202. Artz SA, Paes IC, Faloon WW. Hypokalemia-induced hepatic coma in cirrhosis: Occurrence despite neomycin therapy. *Gastroenterology* 51:1046, 1966.
203. Baertl JM, Sancelta SM, Gabuzda GJ. Relation of acute potassium depletion to renal ammonium metabolism in patients with cirrhosis. *J Clin Invest* 42:696, 1963.
204. Jaeger P, Karlmark B, Giebisch G. Ammonia transport in rat cortical tubule: Relationship to potassium metabolism. *Am J Physiol* 245:F593, 1983.
205. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Random comparative study of efficacy of furosemide vs spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites: Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 84:961, 1983.
206. Fogel MR, Sawhney VK, Neal EA, et al. Diuresis in the ascitic patient: A randomized controlled trial of three regimens. *J Clin Gastroenterol* 3(suppl 1):73, 1981.
207. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 19:72, 1994.
208. Pinzani M, Daskalopoulos G, Laffi G, et al. Altered furosemide pharmacokinetics in chronic alcoholic liver disease with ascites contributes to diuretic resistance. *Gastroenterology* 92:294, 1987.
209. Horisberger J-D, Giebisch G. Potassium-sparing diuretics. *Renal Physiol* 10:198, 1987.
210. Kravetz D, Romero G, Argonz J, et al. Total volume paracentesis decreases variceal pressure, size, and variceal wall tension in cirrhotic patients. *Hepatology* 25:59, 1997.
211. Gines P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 93:234, 1987.
212. Gines P, Tito L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 94:1493, 1988.
213. Garcia-Tsao G. Treatment of ascites with a single total paracentesis. *Hepatology* 13:1005, 1991.
214. Gines A, Fernandez Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated with paracentesis. *Gastroenterology* 111:1002, 1996.
215. Runyon BA. Patient selection is important in studying the impact of large-volume paracentesis on intravascular volume. *Am J Gastroenterol* 92:371, 1997.
216. Runyon BA. Treatment of diuretic-resistant ascites in patients with cirrhosis, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
217. Arroyo V, Epstein M, Gallu G, et al. Refractory ascites in cirrhosis: Mechanism and treatment. *Gastroenterol Int* 2:195, 1989.
218. Runyon BA. Refractory ascites. *Semin Liver Dis* 13:343, 1993.
219. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 7:122, 1987.
220. Epstein M. Treatment of refractory ascites. *N Engl J Med* 321:1675, 1989.

221. Ochs A, Rössle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 332:1192, 1995.
222. Somberg KA, Lake JR, Tomlanovich SJ, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites: Assessment of clinical and hormonal response and renal function. *Hepatology* 21:709, 1995.
223. Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: A randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 25:135, 1996.
224. Martinet JP, Fenyves D, Legault L, et al. Treatment of refractory ascites using transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): A caution. *Dig Dis Sci* 42:161, 1997.
225. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, et al. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Results of a prospective controlled study. *Hepatology* 20:46, 1994.
226. Stanley MM, Ochi S, Lee KK, et al. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. *N Engl J Med* 321:1632, 1989.
227. Gines P, Arroyo V, Vargas V, et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 325:829, 1991.
228. Wagnild JP, Gutman FD. Functional adaptation of nephrons in dogs with acute progressing to chronic experimental glomerulonephritis. *J Clin Invest* 57:1575, 1976.
229. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: A prospective study. *Ann Intern Med* 89:47, 1978.
230. Rodriguez-Iturbe B, Baggio B, Colina-Chourio J, et al. Studies of the renin-aldosterone system in the acute nephritic syndrome. *Kidney Int* 19:445, 1981.
231. Rodriguez-Iturbe B, Colic D, Parra G, Gutkowska J. Atrial natriuretic factor in the acute nephritis and nephrotic syndromes. *Kidney Int* 38:512, 1990.
232. Danovitch GM, Bourgoignie JJ, Bricker NS. Reversibility of the "salt-losing" tendency of chronic renal failure. *N Engl J Med* 296:15, 1977.
233. Markham RV Jr, Gilmore A, Pettinger WA, et al. Central and regional hemodynamic effects and neurohumoral consequences of minoxidil in severe congestive heart failure and comparison to hydralazine and nitroprusside. *Am J Cardiol* 52:774, 1983.
234. Mroczek WJ, Lee WR. Diazoxide therapy: Use and risks. *Ann Intern Med* 85:529, 1976.
235. Russell RP. Side effects of calcium channel blockers. *Hypertension* 11(suppl II):II-42, 1988.
236. Pettinger WA, Keeton K. Altered renin release and propranolol potentiation of vasodilator drug hypotension. *J Clin Invest* 55:236, 1975.
237. Greene JA Jr. Effects of diazoxide on renal function in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 125:275, 1976.
238. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 310:563, 1984.
239. Christy NP, Shaver JC. Estrogens and the kidney. *Kidney Int* 6:366, 1974.
240. Preedy JRK, Aitken EH. The effect of estrogen on water and electrolyte metabolism. II. Hepatic disease. *J Clin Invest* 35:430, 1956.
241. Lindheimer MD, Katz AI. Sodium and diuretics in pregnancy. *N Engl J Med* 288:891, 1973.
242. Nadel AS, Ballerman BJ, Anderson S, Brenner BM. Interrelationships between atrial peptides, renin, and blood volume in pregnant rats. *Am J Physiol* 254:R793, 1988.
243. Veverbrants E, Arky RA. Effects of fasting and refeeding. I. Studies on sodium, potassium and water excretion on a constant electrolyte and fluid intake. *J Clin Endocrinol Metab* 29:55, 1969.
244. Saudek CD, Boulter PR, Knopp RH, Arky RA. Sodium retention accompanying insulin treatment of diabetes mellitus. *Diabetes* 23:240, 1974.
245. de Wardener HE. Idiopathic edema: Role of diuretic abuse. *Kidney Int* 19:881, 1981.
246. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 55:845, 1975.

247. Baum M. Insulin stimulates volume absorption in rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 79:1104, 1987.
248. Nakamura R, Emmanouel DS, Katz AI. Insulin binding sites in various segments of the rabbit nephron. *J Clin Invest* 72:388, 1983.
249. Wollam GL, Tarazi RC, Bravo EL, Dustan HP. Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. *Am J Med* 72:929, 1982.
250. Rose BD, Appel GB. Treatment of minimal change disease, in Rose BD (eds): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
251. Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Binding inhibitors restore furosemide potency in tubule fluid containing albumin. *Kidney Int* 40:418, 1991.
252. Smith DE, Hyneck ML, Berardi RR, Port FK. Urinary protein binding, kinetics and dynamics of furosemide in nephrotic patients. *J Pharm Sci* 74:603, 1985.
253. Inoue M, Okajima K, Itoh K, et al. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int* 32:198, 1987.
254. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 55:629, 1999.
255. Bank N. External compression for treatment of resistant edema (letter). *N Engl J Med* 302:969, 1980.
256. Badr K. Idiopathic edema, in Brenner BM, Stein JH (eds): *Contemporary Issues in Nephrology: Body Fluid Homeostasis*. New York, Churchill Livingstone, 1987.
257. Streeten DHP. Idiopathic edema: Pathogenesis, clinical features, and treatment. *Metabolism* 25:353, 1978.
258. Edwards OM, Bayliss RIS. Idiopathic oedema of women. *Q J Med* 45:125, 1976.
259. Pelosi AJ, Sykes RA, Lough JRM, et al. A psychiatric study of idiopathic edema. *Lancet* 2:999, 1986.
260. Epstein FH, Goodyer AN, Laurason FD, Relman AS. Studies of the antidiuresis of quiet standing: The importance of changes in plasma volume and glomerular filtration rate. *J Clin Invest* 30:62, 1951.
261. Suzuki H, Fujimaki M, Nakane H, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril (SQ 14,225), on orthostatic sodium and water retention in patients with idiopathic edema. *Nephron* 39:244, 1985.
262. Coleman M, Horwith M, Brown JL. Idiopathic edema: Studies demonstrating protein-leaking angiopathy. *Am J Med* 49:106, 1970.
263. Young B, Brownjohn AM, Chapman C, Lee MR. Evidence for a hypothalamic disturbance in cyclical oedema. *Br Med J* 286:1691, 1983.
264. MacGregor GA, Markandu ND, Roulston JE, et al. Is "idiopathic" oedema idiopathic? *Lancet* 1:397, 1979.
265. Peloski AJ, Czaplak K, Duncan A, et al. The role of diuretics in the aetiology of idiopathic oedema. *Q J Med* 88:49, 1995.
266. Schichiri M, Shiigai T, Takeuchi J. Long-term furosemide treatment in idiopathic edema. *Arch Intern Med* 144:2161, 1984.
267. Riemenschneider T, Bohle A. Morphologic aspects of low-potassium and low-sodium nephropathy. *Clin Nephrol* 19:271, 1983.
268. Ducci D, Turci F. Captopril in idiopathic edema (letter). *N Engl J Med* 308:1102, 1983.
269. Sowers J, Catamia R, Paris J, Tuck M. Effects of bromocriptine on renin, aldosterone, and prolactin responses to posture and metoclopramide in idiopathic edema. *J Clin Endocrinol Metab* 54:510, 1982.
270. Edwards OM, Dent RG. Idiopathic edema. *Lancet* 1:1188, 1979.
271. Speller PJ, Streeten DHP. Mechanism of the diuretic action of D-amphetamine. *Metabolism* 13:453, 1964.
272. Edwards BD, Hudson WA. A novel treatment for idiopathic oedema of women. *Nephron* 58:369, 1991.

Introducción a los trastornos simples y mixtos del equilibrio ácido-base

Las alteraciones del equilibrio ácido-base son problemas frecuentes en la clínica, y serán descritos en detalle en los capítulos 18 a 21. En el presente Capítulo se revisarán en primer lugar los principios básicos de la fisiología del equilibrio ácido-base, los mecanismos generales responsables de su alteración y los métodos para estudiar a los pacientes con alteraciones aisladas o mixtas del equilibrio ácido-base.

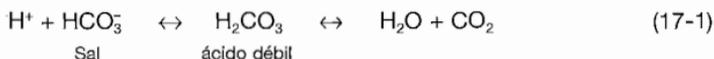
FISIOLOGÍA DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

Los hidrogeniones (H^+) se encuentran en los fluidos corporales en concentraciones extremadamente bajas. La concentración normal de H^+ en el líquido extracelular es de unos 40 nanoequivalentes/litro, aproximadamente la *millonésima* parte de la concentración por litro de Na^+ , K^+ , Cl^- y HCO_3^- . Los hidrogeniones tienen un tamaño pequeño, pero son muy reactivos, de modo que son capaces de reaccionar con las partes negativas de las moléculas de forma más intensa que el Na^+ o el K^+ . Por ello es necesario mantener las concentraciones de H^+ en unos valores estables, para conservar un funcionamiento normal de la célula, ya que pequeñas fluctuaciones de su concentración producen importantes consecuencias en la actividad de las enzimas celulares (véase Fig. 10-1). El rango de las concentraciones extracelulares de H^+ compatible con la vida es relativamente pequeño, de 16 nanoEq/L a 160 nanoEq/L (equivalente a un pH de 7,80 a 6,80).

En condiciones normales la concentración de H^+ varía poco con respecto al valor normal de 40 nanoEq/L. En el proceso regulador de estas concentraciones desempeñan un papel fundamental los sistemas tampón del cuerpo, los cuales captan o ceden iones H^+ para prevenir así grandes cambios en la concentración de H^+ . Existen varios sistemas

* Estas concentraciones pueden expresarse igualmente en términos de molaridad. Como la valencia de H^+ es 1⁺, 40 nanoEq/L equivalen a 40 nanomol/L.

tampón extra e intracelulares. La mayoría son ácidos débiles (que ceden iones H^+) y sus sales ionizadas correspondientes (que captan hidrogeniones) (véase Cap. 10). El tampón extracelular más importante es el HCO_3^- , que reacciona con el H^+ según la siguiente fórmula:



En la mayoría de los casos, la concentración de H_2CO_3 es muy baja con respecto a la de HCO_3^- y de CO_2 . A consecuencia de esto, la Ley de acción de masas para equivalentes (17-1) se puede expresar exclusivamente en términos de concentraciones de H^+ , HCO_3^- y CO_2 (véase pág. 308):

$$[H^+] = \frac{K'_a \times 0,03P_{CO_2}}{[HCO_3^-]} \quad (17-2)$$

donde K'_a es la constante de disociación para esta reacción y $0,03P_{CO_2}$ representa la solubilidad de CO_2 en el plasma. Si la concentración de H^+ se midiera en nanomoles por litro (nanomol/L), el valor de K'_a sería aproximadamente de 800 nanomol/L. Si esto se sustituye en la ecuación (17-2), entonces

$$[H^+] = 24 \cdot \frac{P_{CO_2}}{[HCO_3^-]} \quad (17-3)$$

La ecuación (17-2) se puede expresar también en forma logarítmica, como la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6,10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03P_{CO_2}} \quad (17-4)$$

donde pH corresponde a $-\log [H^+]$ (concentración de H^+ medida en moles por litro) y 6,10 corresponde a $-\log pK'_a$ (o $-\log 800 \times 10^{-9}$ mol/L). La concentración normal de H^+ es de 40 nanomol/L (40×10^{-9} mol/L); por tanto

$$\begin{aligned} pH &= -\log (40 \times 10^{-9}) \\ &= -(\log 40 + \log 10^{-9}) \end{aligned}$$

Siendo que $\log 40$ equivale a 1,6 y $\log 10^{-9}$ equivale a -9,

$$\begin{aligned} pH &= -(1,6 - 9) \\ &= 7,40 \end{aligned}$$

Aunque la acidez del medio extracelular se mida en forma de pH, a veces es más fácil pensar en términos de concentraciones de H^+ y equivalentes (17-3). En los próximos capítulos emplearemos ambas expresiones, pH y concentraciones de H^+ , para que el

lector se vaya familiarizando con estos conceptos. Es importante tener presente la relación inversa entre el pH y la concentración de H^+ . Un aumento de la concentración de H^+ implica un descenso del pH, y un descenso de la concentración de H^+ hace que aumente el pH (Tabla 17-1).

Mediciones del pH

El pH y la P_{CO_2} se determinan a partir de sangre extraída en condiciones anaeróbicas (para evitar la pérdida de CO_2 desde la sangre al aire del medio ambiente) con una jeringa heparinizada^{1,2}. El pH se mide con un electrodo que solamente es permeable a los iones H^+ (véase pág. 302) y la P_{CO_2} se mide con un electrodo de CO_2 . La concentración de HCO_3^- se puede calcular ahora a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch o también puede medirse directamente. Esto último requiere la adición a la muestra sanguínea de un ácido fuerte y una posterior lectura colorimétrica, que dependerá de la cantidad de CO_2 generado¹. Los hidrogeniones añadidos reaccionarán con el HCO_3^- plasmático, formándose H_2CO_3 y posteriormente CO_2 , y desplazándose la reacción (17-1) hacia la derecha. Este método mide el contenido total de CO_2 , ya que incluye el CO_2 disuelto (que equivale a 0,03 P_{CO_2} , y que dentro de los límites fisiológicos contribuye a un aumento del HCO_3^- de 1 mEq/L a 2 mEq/L). Para simplificar, las explicaciones que siguen a continuación se referirán solamente a las concentraciones de HCO_3^- , ya que es éste el parámetro más afectado directamente por los cambios en la secreción renal de H^+ y por la adición de ácidos o álcalis al líquido extracelular.

Aunque los valores calculados y los medidos del HCO_3^- plasmático son generalmente similares, pueden en ocasiones diferir en 7 mEq/L a 8 mEq/L. Algunos autores sugieren que las mediciones directas corresponderían a un procedimiento de cuantificación más exacto, debido a que si se mide el HCO_3^- a partir de cálculos, se asume, tal vez equivocadamente, que el pK_a de 6,10 y la constante de solubilidad de CO_2 de 0,03 no varían

Tabla 17-1. Relación entre el pH arterial y la concentración de H^+ dentro de los límites fisiológicos

| pH | $[H^+]$, nanomol/L |
|------|---------------------|
| 7,80 | 16 |
| 7,70 | 20 |
| 7,60 | 26 |
| 7,50 | 32 |
| 7,40 | 40 |
| 7,30 | 50 |
| 7,20 | 63 |
| 7,10 | 80 |
| 7,00 | 100 |
| 6,90 | 125 |
| 6,80 | 160 |

cuando se producen alteraciones agudas en el equilibrio ácido-base³. Sin embargo, otros autores opinan que el cálculo de los valores supone un método mejor, alegando posibles errores automáticos de las pruebas de medición directa del contenido⁴ total de CO₂ y el hecho de que al parecer en la mayoría de las situaciones clínicas el pK'_a varía muy poco⁵. Actualmente esta cuestión no está resuelta. Afortunadamente las diferencias son pequeñas generalmente, y la única complicación clínica puede producirse cuando se calcula el anión *gap*, donde es importante la determinación exacta de la concentración de bicarbonato (véase Cap. 19)⁴.

Los valores normales para las variables del equilibrio ácido-base más importantes en sangre arterial y venosa son:

| | pH | [H+], nanoEq/L | PCO ₂ , mm Hg | [HCO ₃], mEq/L |
|----------|-----------|----------------|--------------------------|----------------------------|
| Arterial | 7,37-7,43 | 37-43 | 36-44 | 22-26 |
| Venosa | 7,32-7,38 | 42-48 | 42-50 | 23-27 |

El descenso del pH (o aumento de la concentración de hidrogeniones) en sangre venosa se debe a la captación por parte de la circulación capilar del CO₂ producido metabólicamente.

Como norma general, para medir el pH extracelular se emplea sangre arterial más que venosa. La sangre arterial permite a su vez medir el nivel de oxigenación arterial y además no se ve tan influenciada por las variaciones locales de la perfusión tisular. Sin embargo, es más sencillo obtener sangre venosa, y ello sería igual de válido si se extrajera desde una zona bien perfundida y sin aplicar un torniquete.

Errores. Existe una serie de peligros que puede conducir a resultados inexactos a la hora de medir el pH extracelular. Al extraer sangre en condiciones anaeróbicas², para evitar la transferencia de CO₂ a la intemperie, es necesario realizar la medición con rapidez o enfriar la muestra a 4°C. A temperatura ambiente, la incesante glucólisis anaeróbica por parte de las células rojas y blancas conduce a la producción de ácidos orgánicos, que provoca una leve reducción del pH y de la concentración plasmática de HCO₃⁻¹.

Si las burbujas de aire ocupan más del 1% al 2% del volumen de sangre dentro de la jeringuilla, la PO₂ arterial puede estar erróneamente más alta y la P_{CO₂} arterial más baja, debido a un equilibrado de estos gases entre las burbujas de aire y la muestra de sangre⁶. La magnitud de este artefacto aumenta si la diferencia entre las tensiones de gas entre la sangre y el aire es alta, si la superficie de las burbujas está agrandada por una agitación de la muestra y cuando el tiempo entre la extracción y la medición es prolongado^{7,8}.

Otro problema potencial es la dilución de la sangre con heparina. Por ejemplo, en pacientes de cuidados intensivos se realiza frecuentemente la medición de su pH a partir de sangre arterial extraída de un catéter arterial permanente, que de forma rutinaria es lavado con heparina. Para minimizar la contaminación deben desecharse los primeros 8 ml a 10 ml extraídos.

Si se emplearan los primeros 2 ml (que contienen fundamentalmente heparina), se obtendrían valores falsos de pH y de P_{CO₂}, de hasta 6,50 mm Hg y 3,5 mm Hg respectivamente⁹.

Un error similar puede ocurrir al emplear jeringas heparinizadas¹⁰. Debe haber suficiente heparina para recubrir las paredes de la jeringa, pero el volumen de la solución anticoagulante no debe exceder el 5% del volumen de la muestra de sangre.

Por último, no debe asumirse que el pH arterial refleja el pH a nivel tisular. Esto es especialmente notorio en pacientes con insuficiencia circulatoria severa o insuficiencia cardíaca, en los que el flujo sanguíneo a través de los pulmones está reducido de forma sustancial. En este caso, la sangre que llega a los pulmones será bien aclarada de CO_2 , lo cual lleva consigo una presión arterial de CO_2 relativamente normal o incluso disminuida. Por otra parte, el gasto cardíaco bajo hace que la sangre rica en CO_2 llegue más lentamente de la periferia al corazón. De este modo, la P_{CO_2} venosa de *sangre mezclada*, representada por la sangre que todavía no ha entrado en la circulación pulmonar, será marcadamente más alta que la P_{CO_2} de la sangre arterial^{11,12}. Por ejemplo, en un estudio se observó que en pacientes que durante las maniobras de resucitación cardiopulmonar tuvieron unos valores de pH arterial de 7,42 y de P_{CO_2} de 32 mm Hg, tenían valores venosos de 7,14 y 74 mm Hg respectivamente¹¹. Si los que reflejan más fielmente el pH a nivel tisular son los últimos valores, entonces las mediciones arteriales pueden llevar a la errónea presunción de que el balance ácido-base está conservado.

A la hora de analizar muestras de sangre venosa, se puede calcular la presencia de una disminución del flujo pulmonar a partir de mediciones de la *concentración de CO_2 al final del volumen tidal*¹³. Un valor por encima del 1,5% sugiere una adecuada perfusión pulmonar, y por tanto una buena probabilidad de que el pH y la P_{CO_2} sean similares en sangre venosa y arterial. Un valor por debajo del 1% indica frecuentemente que el retorno venoso está dificultado.

Regulación de la concentración de hidrógeno

El sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ es el principal sistema tampón del espacio extracelular, debido a la alta concentración de HCO_3^- y a la facultad de controlar la concentración plasmática de HCO_3^- y la P_{CO_2} de forma independiente (véase Cap. 11). Lo primero está regulado por los cambios en la tasa de secreción de H^+ por parte de la célula del túbulo renal hacia el lumen tubular. La mayor parte de los iones H^+ secretados se combinan con el HCO_3^- filtrado, de manera que la orina final está prácticamente libre de HCO_3^- . Para el mantenimiento del equilibrio ácido-base es fundamental la reabsorción del HCO_3^- filtrado, ya que la pérdida de HCO_3^- por la orina equivale a la retención de H^+ (H^+ y HCO_3^- proceden de la disociación de H_2CO_3).

Por otra parte, algunos hidrogeniones secretados reaccionan con HPO_4^{2-} (para formar H_2PO_4^-) o con NH_3 (para formar NH_4^+). Estos sistemas desempeñan un papel regulador fundamental, debido a que contribuyen a la generación de iones HCO_3^- nuevos en el líquido extracelular (véase Fig. 11-3 y 11-4). Por ello, al incrementarse la secreción de H^+ (en forma de H_2PO_4^- y NH_4^+), aumenta a su vez la concentración de HCO_3^- plasmático, mientras que si disminuye la secreción de H^+ , se produce una retención de H^+ y un descenso de los niveles plasmáticos de HCO_3^- .

El CO_2 , por otra parte, se elimina por los pulmones. Es decir, la P_{CO_2} se regula a través del grado de ventilación alveolar. La hiperventilación eleva la excreción de CO_2 y

hace que disminuya la P_{CO_2} ; la hipoventilación reduce la excreción de CO_2 y hace que aumente la P_{CO_2} . Aunque el CO_2 no es un ácido, en el sentido de que no contiene H^+ , actúa como un ácido en el cuerpo, al reaccionar con el agua para formar H_2CO_3 [Ecuación (17-1)].

El riñón y los pulmones desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio ácido-base, porque son capaces de ajustar la tasa de excreción de ácidos en función de las exigencias homeostáticas. Cada día se producen en el metabolismo endógeno aproximadamente unos 15.000 mmol de CO_2 , que se excretan posteriormente por los pulmones. A su vez, una dieta normal genera unos 50 mEq a 100 mEq de H^+ al día, los cuales proceden en su mayor parte del metabolismo de aminoácidos azufrados, formándose H_2SO_4 ^{14,15}. Inicialmente, estos iones H^+ son tamponados con HCO_3^- y con otros tampones celulares y óseos, para reducir al mínimo la caída del pH extracelular (véase pág. 315). El equilibrio ácido-base se restaura de nuevo mediante la excreción de H^+ por la orina, regenerándose el HCO_3^- gastado en las reacciones de tamponamiento.

Quando aparecen alteraciones en el balance ácido-base, las funciones renal y respiratoria cambian, para intentar normalizar el pH. En la Ley de acción de masas,

$$[H^+] = 24 \times \frac{P_{CO_2}}{[HCO_3^-]}$$

se puede apreciar que la concentración de H^+ depende de la razón $P_{CO_2} / [HCO_3^-]$ y no de los valores absolutos de cualquiera de estos componentes. Independientemente de la causa, cuando se eleva la concentración de H^+ , ésta puede volver a descender hacia valores normales a través de un descenso de la P_{CO_2} y/o una elevación de la concentración de HCO_3^- . Normalmente se producen ambos fenómenos a la vez, ya que en esta situación aumentan tanto la ventilación alveolar como la excreción urinaria de H^+ . El aumento de la concentración de H^+ (o reducción del pH) a nivel del intersticio cerebral alrededor del centro respiratorio y a nivel de las células tubulorreñales, es al menos en parte una señal para poner en marcha estos mecanismos de adaptación¹⁶⁻¹⁸.

A la inversa, si la concentración de H^+ disminuye, la ventilación alveolar y la secreción de H^+ también disminuyen. El incremento consiguiente de la P_{CO_2} y el descenso de la concentración plasmática de HCO_3^- hacen que la concentración de H^+ camine hacia la normalidad.

ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

Definiciones

Se puede observar un cambio en el pH extracelular cuando la función renal o respiratoria está alterada o cuando la carga de ácidos o bases sobrepasa la capacidad de excreción. Se denomina *acidemia* al descenso del pH sanguíneo (o un incremento de la concentración de H^+), y *alcalemia* a una elevación del pH sanguíneo (o reducción de la concentración de H^+).

Por otra parte, la acidosis y la alcalosis se refieren a procesos que tienden a bajar o a elevar el pH, respectivamente. En la mayoría de los casos, un proceso acidótico conduce a acidemia

y un proceso alcalótico a alcalemia. Sin embargo, esto puede no ser cierto en pacientes con alteraciones mixtas del balance ácido-base, en los cuales el pH final depende del equilibrio entre los diferentes trastornos presentes (véase más abajo).

Los cambios en la concentración del H^+ y el pH pueden producirse por alteraciones de la P_{CO_2} o la concentración plasmática de HCO_3^- [Ecuac. (17-3) y (17-4)]. Como la P_{CO_2} está regulada por la respiración, las anomalías primarias de la P_{CO_2} se denominan *acidosis* (P_{CO_2} elevada) o *alcalosis respiratorias* (P_{CO_2} baja). En contraste, alteraciones primarias de la concentración plasmática de HCO_3^- se denominarán *acidosis metabólicas* (HCO_3^- bajo) o *alcalosis metabólicas* (HCO_3^- elevado).

En cualquiera de estas anomalías se producen respuestas compensatorias a nivel renal y respiratorio, con el objetivo de reducir al mínimo los cambios en la concentración de H^+ , e intentar variar lo menos posible la razón PCO_2 / HCO_3^- (Tabla 17-2). Para conseguir esto, la respuesta compensatoria se produce en el mismo sentido que la alteración primaria. Es decir, una P_{CO_2} elevada en una acidosis respiratoria conduce a una excreción incrementada de H^+ y a una ajustada elevación de HCO_3^- plasmático.

La Tabla 17-2 muestra a su vez que, para diagnosticar una alteración en el equilibrio ácido-base, se requiere la medición del pH extracelular. Fijarse solamente en la concentración plasmática de HCO_3^- (que de forma rutinaria suele medirse junto con el Na^+ , K^+ y Cl^- plasmáticos) no es suficiente. Un valor elevado, por ejemplo, puede observarse tanto en una alcalosis metabólica (en la que es la alteración primaria) como en una acidosis respiratoria (donde refleja una respuesta renal compensatoria). Estos trastornos pueden diferenciarse midiendo el pH.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica se caracteriza por un descenso de la concentración plasmática de HCO_3^- y por un pH bajo (o alta concentración de H^+). Puede ser causada por una pérdida digestiva de HCO_3^- (en diarreas, por ejemplo) o por una acción de amortiguación de un ácido no carbonado, como el ácido láctico o el ácido sulfúrico, proveniente de los alimentos, retenido (como ocurre en la insuficiencia renal):



La disminución del pH estimula la ventilación, lo que da como resultado un descenso de la P_{CO_2} ^{19,20}. La restauración del pH depende en última instancia de la excreción renal del exceso de ácidos, un proceso que dura varios días.

Tabla 17-2. Características de las alteraciones primarias del equilibrio ácido-base

| Alteración | pH | [H ⁺] | Alteración primaria | Respuesta compensatoria |
|------------------------|----|-------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Acidosis metabólica | ↓ | ↑ | ↓ [HCO ₃ ⁻] | ↓ P _{CO₂} |
| Alcalosis metabólica | ↑ | ↓ | ↑ [HCO ₃ ⁻] | ↑ P _{CO₂} |
| Acidosis respiratoria | ↓ | ↑ | ↑ P _{CO₂} | ↑ [HCO ₃ ⁻] |
| Alcalosis respiratoria | ↑ | ↓ | ↓ P _{CO₂} | ↓ [HCO ₃ ⁻] |

Alcalosis metabólica

La alcalosis metabólica se produce como consecuencia de una elevación de la concentración del HCO_3^- plasmático y se asocia a una elevación del pH (o baja concentración de H^+). Esta anomalía se produce cuando se administra HCO_3^- o, de forma más común, al perderse iones H^+ , como ocurre en los vómitos o con el uso de diuréticos. La respuesta respiratoria compensatoria consiste en hipoventilación y una elevación de la P_{CO_2} ^{21,22}.

La excreción renal del exceso de HCO_3^- (en forma de NaHCO_3) debería corregir rápidamente el pH. Sin embargo, esto no sucede en pacientes con alcalosis metabólica, debido a que la capacidad resortiva del HCO_3^- está disminuida, generalmente a causa de una depleción concomitante de volumen y de cloro (véase Cap. 18).

Acidosis respiratoria

La acidosis respiratoria se debe a una deficiente ventilación alveolar, lo cual produce una disminución de la excreción pulmonar de CO_2 y un aumento de la P_{CO_2} extracelular (hipercapnia). El riñón responde eliminando más H^+ , lo cual provoca un aumento de la concentración en plasma de HCO_3^- ^{23,24}. Diferenciamos aquí dos alteraciones del equilibrio ácido-base: acidosis respiratoria *aguda*, en la que existe un dramático descenso del pH, y la acidosis respiratoria *crónica*, en la que el pH se mantiene bastante protegido debido a la compensación renal (véase Cap.20). Podemos aplicar consideraciones similares a la alcalosis respiratoria, pero no a la acidosis o a la alcalosis metabólica, ya que en éstas la compensación respiratoria se produce con rapidez, comienza en un lapso de minutos y se completa de 12 a 24 horas²⁰.

Alcalosis respiratoria

La alteración primaria en la alcalosis respiratoria es la hiperventilación, con la consecuente caída de la P_{CO_2} extracelular (hipocapnia) y un aumento del pH (o disminución de la concentración de H^+). La respuesta compensatoria consiste en una secreción renal de H^+ disminuida, con pérdida de HCO_3^- por la orina, lo que hace descender los niveles plasmáticos de HCO_3^- . Al igual que en la acidosis respiratoria, la respuesta compensatoria renal es dependiente de la duración de la alcalosis respiratoria, de modo que puede darse una alcalosis respiratoria aguda o crónica²⁵⁻²⁷.

Desequilibrios ácido-base mixtos

No es infrecuente que más de uno de los trastornos primarios descritos coexistan. Supongamos que tenemos un paciente con un pH arterial bajo, que es por tanto acidótico. Si su HCO_3^- plasmático está bajo, indica que tiene una acidosis metabólica, y si su P_{CO_2} está elevada, una acidosis respiratoria. Si presenta ambas circunstancias, entonces tiene una acidosis combinada, metabólica y respiratoria. Con este mismo razonamiento podemos diagnosticar una alcalosis combinada, metabólica y respiratoria, en un paciente con un pH elevado, una concentración plasmática de HCO_3^- elevada y una P_{CO_2} baja.

Si conocemos el grado de compensación renal o respiratoria, podemos diagnosticar trastornos más complejos*. Las diferentes respuestas que están representadas en la Figura 17-3, han sido obtenidas a partir de observaciones empíricas en humanos con diferentes trastornos del equilibrio ácido-base¹⁹⁻²⁶. Con un ejemplo sencillo podemos ilustrar la utilización de esta información. Un paciente con una sobredosis de salicilatos presenta los siguientes valores arteriales:

$$\text{pH} = 7,45$$

$$P_{\text{CO}_2} = 20 \text{ mm Hg}$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 13 \text{ mEq/L}$$

La evaluación de la situación ácido-base comienza con la medición del pH. El valor del pH ligeramente elevado indica que el paciente está ligeramente en alcalosis. Esto puede deberse a una elevada concentración de HCO_3^- o a una P_{CO_2} baja. Dado que sólo se da esta última circunstancia, el diagnóstico inicial sería alcalosis respiratoria, probablemente aguda, dado el antecedente clínico. En esta alteración, los sistemas tampón del cuerpo reducirán el HCO_3^- plasmático en 2 mEq/L por cada descenso de 10 mm Hg de la P_{CO_2} (Tabla 17-3)^{25,26}. Por consiguiente, $[\text{HCO}_3^-]$ debe bajar de 24 mEq/L a 20 mEq/L, en cuanto la P_{CO_2} descienda desde 40 mm Hg hasta 20 mm Hg. La concentración actual de HCO_3^- de 13 mEq/L es más baja de lo esperado, lo cual sugiere que el paciente tiene una combinación de alcalosis respiratoria y acidosis metabólica, que es frecuente en intoxicaciones por salicilatos²⁷.

Tabla 17-3. Respuesta compensatoria renal y respiratoria frente a trastornos primarios del equilibrio ácido-base en humanos

| Trastorno | Cambio inicial | Respuesta compensatoria |
|------------------------|----------------------|--|
| Acidosis metabólica | ↓ $[\text{HCO}_3^-]$ | Descenso de la P_{CO_2} de 1,2 mmHg por cada descenso de 1 mEq/L de $[\text{HCO}_3^-]$ |
| Alcalosis metabólica | ↑ $[\text{HCO}_3^-]$ | Descenso de la P_{CO_2} de 0,7 mmHg por cada incremento de 1 mEq/L de $[\text{HCO}_3^-]$ |
| Acidosis respiratoria | ↑ P_{CO_2} | |
| Aguda | | Incrementos de 1 mEq/L de $[\text{HCO}_3^-]$ por cada elevación de 10 mmHg de la P_{CO_2} |
| Crónica | | Incrementos de 3,5 mEq/L de $[\text{HCO}_3^-]$ por cada elevación de 10 mmHg de la P_{CO_2} |
| Alcalosis respiratoria | ↓ P_{CO_2} | |
| Aguda | | Reducciones de 2 mEq/L de $[\text{HCO}_3^-]$ por cada descenso de 10 mmHg de la P_{CO_2} |
| Crónica | | Reducciones de 4 mEq/L de $[\text{HCO}_3^-]$ por cada descenso de 10 mmHg de la P_{CO_2} |

* En pacientes con acidosis metabólica es importante para su diagnóstico el cálculo del anión gap y la razón entre el aumento del anión gap y el descenso de la concentración plasmática de $[\text{HCO}_3^-]$ (véase Cap. 19).

Las respuestas compensatorias del riñón y el pulmón *tratan* de restaurar el pH normal, pero no lo consiguen del todo. De ahí que un valor del pH normal, en presencia de alteraciones de la P_{CO_2} y los niveles plasmáticos de HCO_3^- , sugiera inmediatamente un trastorno del tipo mixto. Por ejemplo, tenemos los siguientes valores de sangre arterial:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 7,40 \\ P_{\text{CO}_2} &= 60 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 36 \text{ mEq/L} \end{aligned}$$

Estos valores se deben a la combinación de una acidosis respiratoria (P_{CO_2} elevado) y una alcalosis metabólica ($[\text{HCO}_3^-]$ elevada). Este trastorno se observa con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar crónica severa en tratamiento con diuréticos.

Por último, una P_{CO_2} de 40 mm Hg o una concentración plasmática de HCO_3^- de 24 mEq/L no siempre corresponde a la normalidad. Un paciente con una acidosis metabólica normalmente hiperventila para contrarrestar el descenso del pH. Como término medio, la P_{CO_2} desciende 1,2 mm Hg por cada descenso de 1 mEq/L de HCO_3^- ¹⁹. Por tanto, si $[\text{HCO}_3^-]$ desciende de 24 a 8 mEq/L en 16 mEq/L, la P_{CO_2} de 40 mm Hg debe disminuir en 19 mm Hg ($16 \times 1,2$) hasta 21 mm Hg. De esta forma el nuevo pH sería 7,20. No obstante, si la P_{CO_2} se mantiene en 40 mm Hg, entonces el grado de acidemia sería más severo aún:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 6,10 + \frac{8}{0,03 \times 40} \\ &= 6,92 \end{aligned}$$

Como la P_{CO_2} de 40 mm Hg se encuentra *indebidamente aumentada* en 19 mm Hg, en este paciente se combinan una acidosis metabólica con una acidosis respiratoria.

Mapa ácido-base

Si se representa gráficamente la relación entre el pH arterial (o la concentración de H^+), la P_{CO_2} y la concentración de HCO_3^- en los distintos trastornos del equilibrio *ácido-base*, se obtiene el *mapa ácido-base*, ilustrado en la Figura 17-1. Las áreas punteadas representan las respuestas de un sujeto normal a la acidosis y alcalosis metabólicas y respiratorias, que incluyen la correspondiente respuesta compensatoria que cabe esperar. De esta forma, un incremento dado de la P_{CO_2} se asocia con una mayor reducción del pH en una acidosis respiratoria aguda, comparado con una acidosis respiratoria crónica. Esta diferencia se debe a la elevación compensatoria de HCO_3^- frente a la hipercapnia crónica.

Los valores que se encuentren entre las áreas punteadas representan trastornos ácido-base mixtos. De esta forma podemos representar las tres alteraciones descritas previamente: el punto A se halla entre la alcalosis respiratoria y la acidosis metabólica, el punto B entre la acidosis respiratoria y la alcalosis metabólica (incluso cuando el pH es normal) y el punto C entre la acidosis respiratoria y metabólica.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el enfoque diagnóstico en este y en los cuatro siguientes capítulos se basa en las respuestas compensatorias observadas *in vivo*

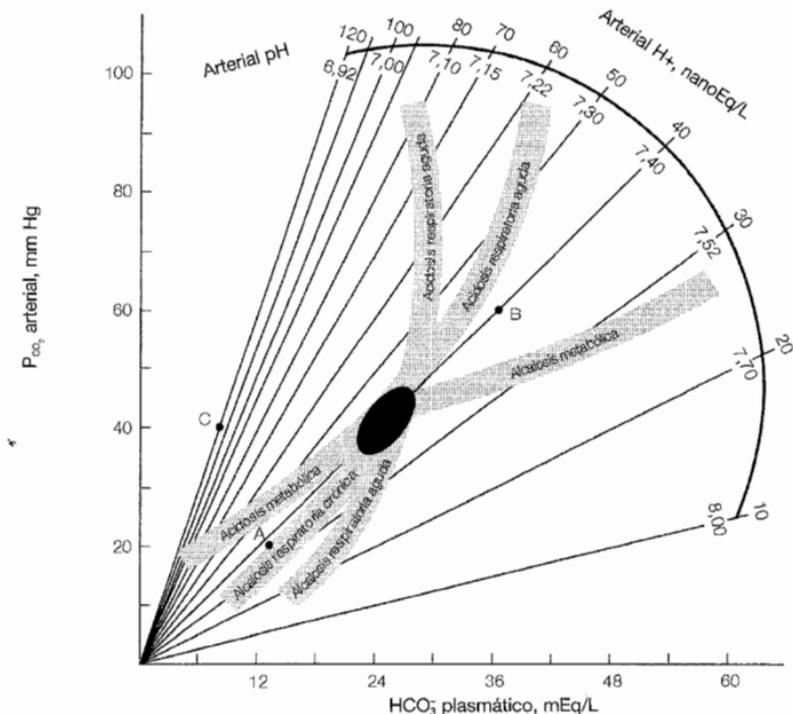


Figura 17-1. Mapa ácido-base, en el que se representan las relaciones entre el pH arterial, la P_{CO_2} y la concentración de H^+ y de HCO_3^- . El área oscura en el centro de la gráfica representa el rango de los valores normales de estos parámetros; las áreas punteadas representan los trastornos ácido-base simples. Los puntos A, B y C indican los tres trastornos ácido-base mixtos, descritos en el texto. (De Harrington JT, Cohen JJ, Kassirer JP, *Mixed acid-base disturbances*, in Cohen JJ, Kassirer JP (eds): *Acid/Base*. Little, Brown, Boston, 1982, con autorización.)

en pacientes con diferentes trastornos del equilibrio ácido-base¹⁹⁻²⁶. Las mediciones *in vitro* del déficit de base, del tampón básico total en sangre y del bicarbonato estándar, no ofrecen ninguna ventaja y frecuentemente son confusas²⁸. Por tanto, no se describirán en este texto.

UTILIDAD CLÍNICA DE LA CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES

Aunque la acidez de la sangre se mida en forma de pH, es un tanto difícil emplear logaritmos en la cabecera del enfermo. Sin embargo, el cálculo de la concentración de H^+ es mucho más sencillo. Tal como describimos en la Ecuación (17-3),

$$[H^+] = 24 \times \frac{P_{CO_2}}{[HCO_3^-]}$$

Si la P_{CO_2} arterial normal es de 40 mm Hg y la concentración de HCO_3^- es de 24 mEq/L, la concentración normal de H^+ es de 40 nanoEq/L. Para emplear esta fórmula, uno solamente debe saber cómo convertir el pH en concentraciones de H^+ , un proceso que requiere unos cuantos cálculos sencillos (Tabla 17-1)²⁹. Si se parte de un pH de 7,40 y una concentración de H^+ de 40 nanoEq/L, entonces por cada incremento de 0,10 unidades del pH, la concentración de H^+ hay que multiplicarla por 0,8; por cada descenso de 0,10 unidades del pH, la concentración de H^+ hay que multiplicarla por 1,25. Por ejemplo,

| | |
|-----------|--|
| pH = 7,30 | $[\text{H}^+] = 40 \times 1,25 = 50 \text{ nanoEq/L}$ |
| pH = 7,20 | $[\text{H}^+] = 40 \times 1,25 \times 1,25 = 63 \text{ nanoEq/LO}$ |
| pH = 7,50 | $[\text{H}^+] = 40 \times 0,8 = 32 \text{ nanoEq/L}$ |

Los valores que se encuentren entre los escalones de 0,10 unidades, se estiman mediante interpolación. Un pH de 7,27 se encuentra a tres décimas en el camino entre 7,30 y 7,20. Como la concentración de H^+ aumenta en 13 nanoEq/L (desde 50 nanoEq/L hasta 63 nanoEq/L), cuando el pH cae de 7,30 a 7,20, la concentración de H^+ a un pH de 7,27 se puede calcular así:

$$[\text{H}^+] = 50 + (0,3 \times 13) = 54 \text{ nanoEq/L}$$

El siguiente ejemplo ilustra cómo esta ecuación puede ser utilizada en la práctica clínica. Supongamos que tenemos un paciente con una intoxicación por salicilatos y con los siguientes valores de sangre arterial, concordantes con una acidosis metabólica leve:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 7,32 \\ P_{\text{CO}_2} &= 30 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 15 \text{ mEq/L} \end{aligned}$$

Un aspecto importante en el tratamiento de este trastorno es la alcalinización de la sangre, la cual hará disminuir la concentración de salicilato en los tejidos (véase Cap. 19). Por tanto, el primer objetivo del tratamiento es elevar el pH hasta 7,45 (que equivale a una concentración de H^+ de 36 nanoEq/L). Suponiendo que la P_{CO_2} se mantenga constante, el nivel al que habría que elevar la concentración plasmática de HCO_3^- para conseguir este objetivo, se podría calcular así:

$$\begin{aligned} [\text{H}^+] &= 24 \times \frac{P_{\text{CO}_2}}{[\text{HCO}_3^-]} \\ 36 &= 24 \times \frac{30}{[\text{HCO}_3^-]} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 20 \text{ mEq/L} \end{aligned}$$

BALANCE DEL POTASIO EN LOS DESEQUILIBRIOS ÁCIDO-BASE

Existen importantes interacciones entre el potasio y el balance ácido-base, que afectan al intercambio catiónico transcelular y producen cambios en la función renal.

Trastornos metabólicos del equilibrio ácido-base

En la acidosis metabólica más de la mitad del exceso de hidrogeniones se tampona dentro de las células. En este contexto, la electroneutralidad se mantiene en parte a través de un movimiento del potasio desde dentro de la célula hacia el líquido extracelular. Por tanto, la acidosis metabólica resulta en una concentración plasmática de K^+ incrementada, con relación al contenido total de este ion en el cuerpo. En algunos casos el efecto directo es una hipercaliemia franca; en otros pacientes, que sufren depleción de potasio por pérdidas urinarias o gastrointestinales, la concentración plasmática de K^+ está normal o incluso reducida³⁰. Sin embargo, sigue existiendo una hipercaliemia relativa, como puede apreciarse en una disminución adicional de la concentración plasmática de potasio, cuando se corrige la acidosis.

Por término medio, la concentración plasmática de potasio se elevará 0,6 mEq/L (el rango normal oscila entre 0,2 mEq/L) y 1,7 mEq/L) por cada descenso de 0,1 unidades del pH extracelular³¹. Este rango tan amplio indica que no se puede predecir con exactitud el grado en que el potasio plasmático vaya a disminuir, cuando se aplica el tratamiento de la acidosis. Por ello es importante realizar una estrecha monitorización.

Un aumento de la concentración plasmática de potasio es mucho menos probable en los descensos del pH debidos a acidosis láctica o cetoacidosis^{31,32}. La hiperpotasemia que frecuentemente se observa en diabéticos con cetoacidosis, por ejemplo, está más bien relacionada con un déficit de insulina y con hiperosmolalidad, en vez de con la magnitud de la acidosis^{31,32}. No se sabe muy bien por qué ocurre esto.

Al igual que una acidosis metabólica puede causar hiperpotasemia, un incremento de la concentración plasmática de potasio puede a su vez generar una acidosis metabólica leve. A este fenómeno contribuyen dos factores. En primer lugar, se produce un intercambio transcelular, en el que la entrada de la mayor parte del exceso de potasio hacia el interior de la célula está contrarrestada por una salida de una parte de hidrogeniones intracelulares hacia el líquido extracelular³³. El resultado neto es una acidosis extracelular y una alcalosis intracelular. En segundo lugar, el aumento del pH en el interior de la célula tubulorrenal reduce la excreción de amonio y por tanto de ácido libre. En pacientes con hipoaldosteronismo, por ejemplo, la acidosis metabólica leve es debida en primera instancia a la hiperpotasemia asociada.

Una consecuencia de estos cambios en la distribución de cationes y en la función renal, es la frecuente existencia simultánea de una acidosis metabólica y una hiperpotasemia relativa. Por razones similares, si los cambios iónicos se invierten, se combina la hipopotasemia con la alcalosis metabólica^{12,13}.

Alteraciones del equilibrio ácido-base por causa respiratoria

La acidosis y alcalosis respiratorias inducen cambios relativamente poco importantes en el balance de potasio. No se comprende bien la razón de este escaso efecto.

Trastornos relacionados con el balance de potasio

Las explicaciones anteriores se referían fundamentalmente al efecto que el pH ejercía sobre la distribución del potasio entre las células y el líquido intersticial. Sin embargo, en algunos pacientes existen trastornos que afectan al balance de potasio que alteran este mecanismo. De este modo, aunque una acidosis metabólica produce típicamente una hipercalemia relativa, existen algunos pacientes que presentan hipocaliemia, si existe alguna causa que produzca pérdida de potasio, como ocurre en la diarrea y la acidosis tubulorrenal, por ejemplo. Por otra parte, se observa una hiperpotasemia verdadera (es decir, un incremento del contenido total de potasio en el cuerpo) en pacientes con hipoadosteronismo (acidosis tubulorrenal tipo 4), como consecuencia de una deficiente excreción urinaria de potasio.

La situación es más complicada en pacientes con cetoacidosis diabética. En estos pacientes se observa con frecuencia una marcada depleción de potasio, debida a pérdidas urinarias y gastrointestinales. Sin embargo, en aproximadamente un tercio de los pacientes, se presenta una hiperpotasemia, que es debida a la existencia de hiperosmolaridad y un déficit de insulina, y no a una acidosis metabólica, tal como se ha mencionado antes. La administración de insulina conduce típicamente a una hipopotasemia, y así se descubre el verdadero estado del balance de potasio (véase Cap. 25).

PROBLEMAS

17-1. Convierte los siguientes valores del pH arterial en concentraciones de H^+ :

- a) 7,60
- b) 7,15
- c) 7,24

17-2. ¿Cuáles son los trastornos del equilibrio ácido-base que reflejan las siguientes analíticas de sangre arterial?

| | pHP | CO ₂ , mm Hg | [HCO ₃], mEq/L |
|----|------|-------------------------|----------------------------|
| a) | 7,32 | 28 | 14 |
| b) | 7,47 | 20 | 14 |
| c) | 7,08 | 48 | 14 |
| d) | 7,51 | 49 | 38 |

17-3. Un paciente con diarrea severa presenta la siguiente analítica:

$$\text{pH arterial} = 6,98$$

$$P_{\text{CO}_2} = 13 \text{ mm Hg}$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 3 \text{ mEq/L}$$

a) ¿Cuál es el trastorno ácido-base?

Para sacar al paciente de la zona de peligro, el objetivo inicial del tratamiento consiste en incrementar el pH a 7,20 mediante la administración de NaHCO_3 . Suponiendo que la P_{CO_2} se mantenga inalterada:

b) ¿A qué nivel habría que elevar la concentración plasmática de HCO_3^- para alcanzar el pH de 7,20?

Si gracias al tratamiento la P_{CO_2} se eleva hasta 18 mm Hg, como consecuencia de la desaparición parcial del estímulo acidótico para la hiperventilación:

c) ¿Hasta qué nivel habría que elevar ahora la concentración plasmática de HCO_3^- para alcanzar el pH de 7,20?

BIBLIOGRAFÍA

- Gennari FG, Cohen JJ, Kassirer JP. Measurement of acid-base status, in Cohen JJ, Kassirer JP (eds): *Acid/Base*. Boston, Little Brown, 1982.
- Biswas CK, Ramos JM, Agroyannis B, Kerr DNS. Blood gas analysis: Effect of air bubbles in syringe and delay in estimation. *Br Med J* 1:923, 1982.
- Hood I, Campbell EJM. Is pK OK? *N Engl J Med* 306:864, 1982.
- Mohler JG, Mohler PA, Pallivatchuval RG. Failure of the serum CO_2 determined by automation to estimate the plasma bicarbonate. *Scand J Clin Lab Invest* 47(suppl 188):61, 1987.
- Kruse JA, Hukku P, Carlson RW. Relationship between apparent dissociation constant of blood carbonic acid and disease severity. *J Lab Clin Med* 114:568, 1989.
- Williams AJ. ABC of oxygen—Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *Br Med J* 317:1213, 1998.
- Harsten A, Berg B, Inerot S, Muth L. Importance of correct handling of samples for the results of blood gas analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 32:365, 1988.
- Mueller RG, Lang GE, Beam JM. Bubbles in samples for blood gas determinations: A potential source of error. *Am J Clin Pathol* 65:242, 1976.
- Ng RH, Dennis RC, Yeston N, et al. Factitious cause of unexpected arterial blood-gas results (letter). *N Engl J Med* 310:1189, 1984.
- Hutchison AD, Ralston SH, Dryburgh FJ, et al. Too much heparin: Possible source of error on blood gas analysis. *Br Med J* 287:1131, 1983.
- Weil MH, Rackow EC, Trevino R, et al. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 315:153, 1986.
- Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AD, et al. Assessing acid-base status in circulatory failure: Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 320:1312, 1989.
- Falk JL, Rackow EC, Weil MH. End-tidal carbon dioxide concentration during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 318:607, 1988.
- Lennon EJ, Lemann J Jr, Litzow JR. The effects of diet and stool composition on the net external acid balance of normal subjects. *J Clin Invest* 45:1601, 1966.
- Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 66:140, 1988.
- Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl J Med* 297:92,138,194, 1977.

17. Coates EL, Li A, Nattie E. Widespread sites of brain stem ventilatory chemoreceptors. *J Appl Physiol* 75:5, 1993.
18. Krapf R, Berry CA, Alpern RJ, Rector FC Jr. Regulation of cell pH by ambient bicarbonate, carbon dioxide tension, and pH in rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 81:381, 1988.
19. Bushinsky DA, Coe FL, Katzenberg C, et al. Arterial P_{CO_2} in chronic metabolic acidosis. *Kidney Int* 22:311, 1982.
20. Pierce NF, Fedson DS, Brigham KL, et al. The ventilatory response to acute base deficit in humans. The time course during development and correction of metabolic acidosis. *Ann Intern Med* 72:633, 1970.
21. Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Respir Dis* 136:1011, 1987.
22. Javaheri S, Shore NS, Rose BD, Kazemi H. Compensatory hyperventilation in metabolic alkalosis. *Chest* 81:296, 1982.
23. Polak A, Haynie GD, Hays RM, Schwartz WB. Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium. I. Adaptation. *J Clin Invest* 40:1223, 1961.
24. van Ypersele de Strihou C, Brasseur L, de Coninck J. "Carbon dioxide response curve" for chronic hypercapnia in man. *N Engl J Med* 275:117, 1966.
25. Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, et al. Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis. *N Engl J Med* 280:117, 1969.
26. Gennari JF, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypo-capnia. *J Clin Invest* 51:1722, 1972.
27. Gabow PA, Anderson R, Potts DE, Schrier RW. Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Arch Intern Med* 138:1481, 1978.
28. Schwartz WB, Relman AS. A critique of the parameters used in the evaluation of acid-base disorders: "Whole blood buffer base" and "standard bicarbonate" compared with blood pH and plasma bicarbonate concentration. *N Engl J Med* 268:1382, 1963.
29. Fagan TJ. Estimation of hydrogen ion concentration (letter). *N Engl J Med* 288:915, 1973.
30. Magner PO, Robinson L, Halperin RM, et al. The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: A re-evaluation. *Am J Kidney Dis* 11:220, 1988.
31. Adrogue HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 71:456, 1981.
32. Adrogue HJ, Chap Z, Ishida T, Field J. Role of endocrine pancreas in the kalemic response to acute metabolic acidosis in conscious dogs. *J Clin Invest* 75:798, 1985.
33. Altenberg GA, Aristimuno PC, Amorena CE, Taquini AC. Amiloride prevents the metabolic acidosis of a KCl load in nephrectomized rats. *Clin Sci* 76:649, 1989.

Alcalosis metabólica

Se recomienda leer la introducción a los trastornos acidobásicos expuesta en el Capítulo 17 antes de seguir con éste. La alcalosis metabólica primaria se caracteriza por una subida en el pH arterial (o una caída de la concentración de H^+), un aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- y una hipoventilación compensatoria, que conduce a un aumento de P_{CO_2} . Una concentración plasmática alta de HCO_3^- , sin embargo, no es diagnosticada como alcalosis metabólica, ya que puede reflejar una compensación renal a una acidosis respiratoria crónica. Se pueden distinguir estos trastornos determinando el pH extracelular, el cual se encuentra reducido en la acidosis respiratoria crónica. Una concentración plasmática de HCO_3^- de 40 meq/L o más, indica al menos un cierto grado de alcalosis metabólica, ya que este nivel es superior al que puede producir normalmente una compensación renal a una hipercapnia importante.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la alcalosis metabólica se comprende mejor a través de dos preguntas diferentes:

- ¿Cómo se vuelven alcalóticos los pacientes?
- ¿Por qué continúa la alcalosis cuando la excreción renal del exceso de HCO_3^- tendría que restaurar rápidamente el equilibrio acidobásico normal?

Generación de la alcalosis metabólica

Una elevación primaria de la concentración plasmática de HCO_3^- es inducida por la pérdida de H^+ en el tubo digestivo (mediante vómitos o por la aspiración nasogástrica) o en la orina (mediante una terapia diurética) (Tabla 18-1). Estos iones de H^+ provienen de la disociación intracelular del H_2CO_3 :



Por lo tanto, *habrá una generación equimolar de HCO_3^- por cada miliequivalente de H^+ que se pierda.*

La alcalosis metabólica se puede producir también con la administración de HCO_3^- , el movimiento intracelular de H^+ y por ciertos tipos de contracciones volumétricas. Una hipocalcemia, en general, provoca el desplazamiento transcelular de H^+ . A medida que desciende la concentración plasmática de K^+ , el K^+ sale de la célula a través de un gradiente de concentración favorable, y de esta forma restaura parcialmente las reservas extracelulares. Para mantener la electroneutralidad en esta situación se produce un desplazamiento recíproco de H^+ (y Na^+) hacia el interior de la célula^{1,2}. El resultado final es una *alcalosis extracelular con una acidosis intracelular paradójica*^{3,4}. Al restaurar el K^+ , los desplazamientos de H^+ se ven invertidos y, por lo tanto, desciende el pH extracelular hacia la normalidad^{1,2}.

Cuando el líquido que se pierde tiene Cl^- y no HCO_3^- , se produce lo que se denomina una *alcalosis de contracción*. En esta situación, provocada normalmente por los diuréticos, se contrae el volumen extracelular alrededor de una cantidad relativamente constante de HCO_3^- extracelular. Como consecuencia, la concentración plasmática de HCO_3^- se eleva (Fig. 18-1)⁵. La gravedad de este proceso se ve limitada por la disminución progresiva del exceso de HCO_3^- por parte de los amortiguadores celulares y óseos⁶.

Los pacientes que padecen alcalosis metabólica casi siempre tienen *hipocloremia*, probablemente por las pérdidas de cloruro que acompañan las pérdidas gastrointestinales y renales de H^+ . Como veremos en la sección siguiente, se piensa que la hipoclo-

Tabla 18-1. Causas de la alcalosis metabólica

Pérdida de hidrogeno

A. Pérdidas digestivas

1. Pérdida de secreciones gástricas-vómitos o aspiración nasogástrica^a
2. Tratamiento de antiácido, especialmente con un recambiador de cationes
3. Diarreas que provocan pérdida de cloruro

B. Pérdidas renales

1. Diuréticos de asa o de tipo tiazida^a
2. Hipermineralocorticoidismo
3. Corrección rápida de una hipercapnia crónica
4. Dieta deficiente en cloruro
5. Dosis altas de carbenicilina u otro derivado de la penicilina
6. Hipercalcemia que incluye el síndrome lácteo alcalino

B. Movimiento intracelular de H^+

1. Hipocalcemia^a
2. Alimentación tras inanición

Retención de bicarbonato

- A. Transfusión masiva de sangre
- B. Administración de NaHCO_3
- C. Síndrome lácteo alcalino

Alcalosis de contracción

- A. Diuréticos de asa o de tipo tiazida
- B. Pérdidas gástricas en pacientes con aclorhidria
- C. Pérdidas de sudor en pacientes con fibrosis quística

^a Causas más comunes

remia desempeña un papel importante en la persistencia de la alcalosis metabólica, ya que limita la excreción de HCO_3^- .

Mantenimiento de la alcalosis metabólica

El riñón dispone de la capacidad correctora de la alcalosis metabólica mediante la excreción del exceso de HCO_3^- en la orina. Por ejemplo, cuando suministramos 1.000 meq de NaHCO_3 por día durante dos semanas a individuos normales, prácticamente todo el exceso de HCO_3^- se excreta y, por lo tanto, sólo desarrollan un aumento mínimo en la concentración plasmática de HCO_3^- ⁷. El hecho de que los trastornos que provocan la alcalosis metabólica producen una carga de HCO_3^- mucho menor, implica que sólo se desarrollará una alcalosis metabólica cuando exista una secreción alterada de HCO_3^- (Tabla 18-2)*. Tanto una reducción en la velocidad de la filtración glomerular (y por lo tanto, una reducción de la carga filtrada de HCO_3^-), como un aumento de la reabsorción tubular, participan en este proceso⁸⁻¹¹. Es probable que este último sea más importante, ya que una baja velocidad de filtración por sí sola, como en el caso de la insuficiencia renal crónica, no parece predisponer a la alcalosis metabólica.

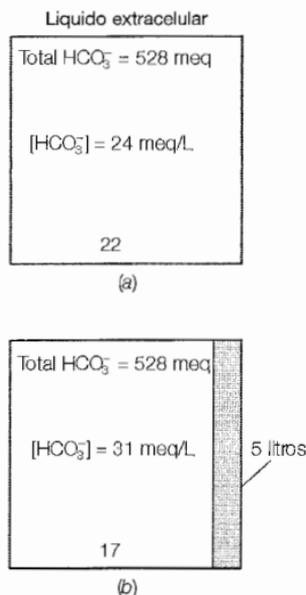


Figura 18-1. Mecanismo de la alcalosis de contracción. a) El volumen del líquido extracelular y su concentración de HCO_3^- , en un paciente de 70 Kg de peso y cuyo volumen extracelular se ha aumentado de 17 a 22 litros a causa de una insuficiencia cardíaca congestiva. b) Al administrarle un diurético, pierde el exceso de NaCl de una forma isotónica y se reduce el volumen extracelular. Dado que la cantidad de HCO_3^- extracelular no cambia al principio, la concentración plasmática de HCO_3^- sube de 24 a 31 meq/L.

* En este respecto, la alcalosis metabólica es semejante a los otros trastornos de «exceso», como la hiponatremia (demasiada agua), la hiperkalemia (demasiado K^+), y el edema (demasiado Na^+). En todas estas situaciones, la capacidad renal de excreción del soluto o el agua retenidos es normalmente tan alta, que tendrían que coexistir con una alteración renal para que se mantuvieran estos trastornos.

Como hemos repasado en el Capítulo 11, la reabsorción de HCO_3^- se lleva a cabo mediante la secreción de H^+ del la célula tubular al lumen. El túbulo proximal en este proceso desempeña el papel más importante: reabsorbe el 90% del HCO_3^- filtrado, en general mediante el intercambio Na^+-H^+ . El HCO_3^- que queda se reabsorbe principalmente en el asa de Henle, a través del intercambio Na^+-H^+ , y en los túbulos colectores mediante la bomba H^+-ATPasa en la membrana luminal.

Varios factores pueden participar en el aumento de la reabsorción de HCO_3^- que se observa en la alcalosis metabólica. Estos incluyen la depleción de volumen y de cloruro, el hiperaldosteronismo y la hipocalcemia.

Depleción del volumen circulante efectivo. El aumento en la reabsorción neta de HCO_3^- que se produce durante la deshidratación (por ejemplo, los estados edematosos como la insuficiencia cardíaca y la cirrosis); (véase pág. 259), se puede entender como una respuesta apropiada desde el punto de vista de la regulación volumétrica, ya que la secreción del exceso de HCO_3^- conduciría a una pérdida concurrente obligada de Na^+ para mantener la electroneutralidad y, por lo tanto, a una mayor disminución de la perfusión tisular.

El efecto que tiene el estado volumétrico sobre la reabsorción de HCO_3^- depende del grado de deshidratación. Por ejemplo, una dieta muy baja en Na^+ (10 meq/día) puede provocar un incremento de 4 meq/L de la capacidad de reabsorción de HCO_3^- (de 25 meq/L a 29 meq/L de filtrado glomerular) incluso en pacientes clínicamente euvoémicos¹². Por otro lado, la capacidad de reabsorción de HCO_3^- puede sobrepasar los 35 meq/L mientras existe una perfusión tisular muy deficiente, y por lo tanto sostener una alcalosis metabólica importante^{9,10}.

A pesar de que existe una relación obvia entre la hipovolemia y el aumento de la reabsorción de HCO_3^- , el mecanismo mediante el cual se lleva a cabo no está lo suficientemente claro. Los estudios de micropuntura en animales de experimentación sugieren que la reabsorción proximal, en el caso de que se aumente, no puede justificar la magnitud de la reducción de la excreción urinaria de HCO_3^- ¹³⁻¹⁵. Esta relativa ausencia de cambios probablemente refleja una interacción de varios factores que se contrarrestan¹⁶. Tanto la liberación de angiotensina II, inducida por la hipovolemia, como la elevada concentración tubular de HCO_3^- , aumentan la reabsorción proximal de HCO_3^- ; la primera, mediante la activación del intercambiador Na^+-H^+ ¹⁷, y la última, permitiendo la secreción de más H^+ antes de que llegue el pH mínimo que puede alcanzar el túbulo proximal^{15,16}. Por otro lado, la misma alcalosis metabólica disminuye la actividad del antiportador

Tabla 18-2. Causas de la excreción deficiente de HCO_3^- que permiten que persista la alcalosis metabólica

| |
|---|
| Disminución de la velocidad de filtración glomerular |
| A. Depleción del volumen circulatorio efectivo |
| B. Insuficiencia renal (normalmente provoca una acidosis metabólica) |
| Aumento de la reabsorción tubular |
| A. Depleción del volumen circulatorio efectivo |
| B. Depleción del cloruro (además disminuye la secreción de HCO_3^-) |
| C. Hipocalcemia |
| D. Hiperaldosteronismo |

$\text{Na}^+ - \text{H}^+$, probablemente mediante la elevación paralela del pH de las células tubulares renales¹⁸.

El resultado final es de una excreción disminuida de HCO_3^- en la alcalosis metabólica en los pacientes deshidratados, principalmente mediante un aumento de la reabsorción de HCO_3^- en la nefrona distal^{14,15}. El hiperaldosteronismo secundario puede participar en esta respuesta. La aldosterona estimula directamente la bomba $\text{H}^+ - \text{ATPasa}$ de los túbulos colectores corticales y medulares^{19,20}. La aldosterona también puede aumentar la secreción neta de H^+ (y por lo tanto, la reabsorción de HCO_3^-) indirectamente, mediante el fomento del transporte de Na^+ en el túbulo colector cortical^{21,22}. La reabsorción del Na^+ catiónico genera una diferencia de potencial lumen negativa; este gradiente eléctrico fomenta la acumulación de H^+ en el lumen, ya que limita la retrodifusión pasiva.

La depleción simultánea de Cl^- (inducida por vómitos o diuréticos), y la hipocalcemia aparentemente, desempeñan un papel importante para incrementar la reabsorción distal de HCO_3^- , hasta tal punto que *el Na^+ se reabsorbe tan rápido que la reabsorción del Cl^- no puede disipar el gradiente eléctrico*, aumentando la negatividad luminal, lo que constituye un estímulo más para la secreción de H^+ ²³. El resultado final de esta reabsorción casi completa del HCO_3^- filtrado es el *hallazgo paradójico de una orina ácida, a pesar de que existe una alcalemia extracelular*²³.

Estos cambios se interrumpen con la rehidratación y la restauración del déficit de cloruro. En esta situación, para corregir la alcalosis metabólica, se requiere el incremento de la excreción de HCO_3^- en la nefrona distal²⁴.

Depleción del cloruro. Lo que hemos comentado anteriormente ilustra el papel central que tiene la deshidratación para mantener la alcalosis metabólica. Hay quien ha propuesto, sin embargo, que es la *depleción de cloruro*, más que la deficiencia de la perfusión tisular, lo que constituye el factor principal^{13,14,25}. La observación de que la corrección del déficit volumétrico con la administración de albúmina no corrige ni el aumento de reabsorción proximal del HCO_3^- ni la alcalosis¹⁴, concuerda con este hipótesis. Por otro lado, la administración de sales de cloruro libres de Na^+ (como el cloruro de potasio o de colina), aunque no restaura la normovolemia, sí que logra disminuir la excreción neta de ácido y reducir el HCO_3^- plasmático hacia la normalidad^{13,14,25}.

Existen tres mecanismos mediante los cuales la depleción de cloruro puede producir la alcalosis metabólica, independientemente del equilibrio de Na^+ ¹³:

- El cloruro disponible es el regulador principal de la actividad del portador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ de la membrana luminal de la célula de la mácula densa (véase Fig. 4-3). Por lo tanto, una hipocloremia reduciría la carga de Cl^- liberada a la mácula densa y, por consiguiente, reduciría la reabsorción de NaCl . Este último cambio estimularía la liberación de renina y resultaría en un hiperaldosteronismo secundario²⁶ y un aumento en la secreción distal de H^+ .
- La bomba $\text{H}^+ - \text{ATPasa}$ luminal de las células intercaladas de los túbulos colectores, probablemente secreta H^+ conjuntamente con Cl^- para mantener la electroneutralidad²⁷. Por lo tanto, un descenso en la concentración tubular de Cl^- facilitará este proceso, mediante el aumento del gradiente transtubular favorable a la secreción de Cl^- .
- Se suponía que

lograría mediante la disminución de la reabsorción del HCO_3^- filtrado. Sin embargo, ahora nos parece que, por lo menos una parte del HCO_3^- urinario, procede de la secreción de HCO_3^- , mediante una subpoblación de células intercaladas en el túbulo colector cortical, en las cuales la bomba H^+ -ATPasa se ubica en la membrana basolateral y no en la luminal (véase pág. 338) (Fig. 18-2)^{28,29}. El último paso de este proceso parece implicar un intercambio $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ a través de la membrana luminal. La energía necesaria para este transporte proviene del gradiente de Cl^- , altamente favorable para la célula, ya que la concentración celular de Cl^- es muy baja. Al bajar la concentración de Cl^- en el líquido tubular, la alcalosis metabólica disminuye este gradiente y, por lo tanto, perjudica la capacidad de secreción de HCO_3^- .

En resumen, sigue sin resolverse el problema de la importancia relativa que tienen la depleción volumétrica y la depleción de Cl^- . Este asunto no tiene importancia clínica, ya que la administración de NaCl corrige los dos problemas a la vez y permite la excreción del exceso de HCO_3^- (véase «Tratamiento», más adelante)^{9,29,30}. Esta diuresis de HCO_3^- se debe principalmente a la reducción de la reabsorción distal de HCO_3^- y/o el aumento de la secreción distal de HCO_3^- ^{-13,24,28,29}.

Hacemos hincapié en que la hipovolemia tiene *dos efectos distintos e independientes* en la alcalosis metabólica, hasta tal punto que una depleción de volumen y de cloruro por cualquier causa aumentará la reabsorción de HCO_3^- y podría producir una alcalosis. Sin embargo, una hipovolemia sólo *provocará* una alcalosis si el líquido perdido contiene un exceso de H^+ o de cloruro en relación al HCO_3^- , para que se eleve la concentración plasmática de HCO_3^- por contracción (Fig. 18-1). Por consiguiente, los vómi-

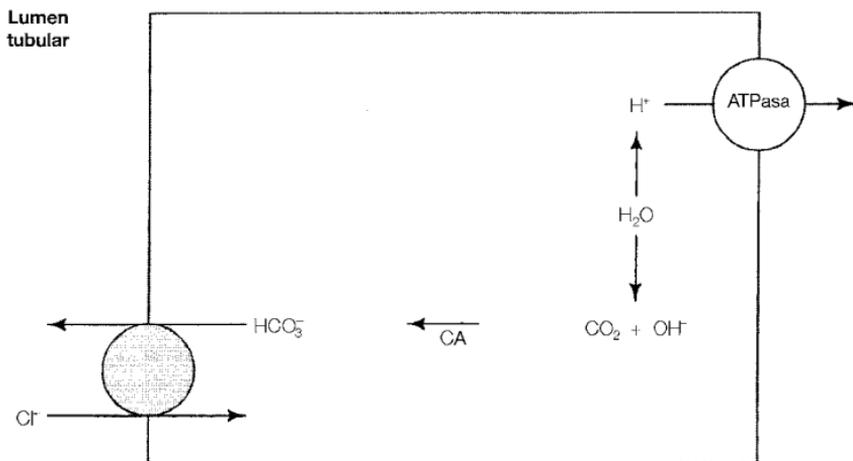


Fig. 18-2. Mecanismos de transporte implicados en la secreción de HCO_3^- al lumen tubular en las células intercaladas tipo B del túbulo colector cortical. El agua se disocia dentro de la célula en hidrógeno y aniones de hidroxilo. Los H^+ se secretan al capilar peritubular mediante las bombas H^+ -ATPasa en la membrana basolateral. Los aniones de OH^- se unen al CO_2 formando HCO_3^- en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica (AC). Este HCO_3^- se secreta al lumen tubular mediante los intercambiadores cloruro-bicarbonato en la membrana luminal. El gradiente de concentración favorecedor a la entrada de Cl^- a la célula suministra la energía para la secreción de HCO_3^- .

tos y la terapia diurética producen frecuentemente alcalosis metabólica, mientras la hemorragia en la que existan pérdidas equivalentes de Cl^- y de HCO_3^- no produce alcalosis metabólica.

Hipocalemia. La hipocalemia es un estímulo fuerte para la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- (véase Fig. 11-6)^{31,32}. Al menos tres factores pueden participar en esta relación:

- La acidosis intracelular concurrente inducida por el intercambio transcelular K^+/H^+ ^{1,2} tiende a aumentar la secreción de H^+ .
- Existe una segunda bomba de protones en la nefrona distal, la $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$, que reabsorbe activamente el K^+ y además secreta H^+ ³³⁻³⁵. La neutralidad eléctrica se mantiene, ya que los H^+ y los K^+ se mueven en direcciones opuestas de la membrana luminal. Aparentemente, la hipocalemia estimula apropiadamente esta reabsorción activa de K^+ mediante esta bomba y, por consiguiente, estimula la secreción de H^+ ^{33,35-37}. Por tanto, la hipocalemia y la aldosterona, las cuales estimulan las bombas de $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ y H^+-ATPasa respectivamente, fomentan la secreción distal de H^+ y, por tanto, la evolución y el mantenimiento de la alcalosis metabólica³⁸. Efectivamente, se comprueba que muchas de las causas de la alcalosis metabólica (como la terapia diurética, los vómitos y el hiperaldosteronismo primario), provocan tanto la reducción de la concentración plasmática de K^+ , como el aumento de la liberación de aldosterona.
- La hipocalemia grave puede provocar, mediante mecanismos desconocidos, una disminución de la reabsorción distal de Cl^- ^{39,40}. La reabsorción distal de Na^+ , por consiguiente, provoca una electronegatividad mayor y, por lo tanto, una mayor tendencia a la secreción de H^+ ⁴⁰.

El efecto de la hipocalemia es relativamente pequeño cuando la reabsorción de HCO_3^- ya está estimulada por una deshidratación (Fig. 18-3)⁴¹. Por otro lado, parece de una importancia primordial en el hipermineralocorticoidismo, como la adenoma adrenal secretora de aldosterona⁴⁰⁻⁴². En esta situación, la retención de Na^+ inducida por la aldosterona es transitoria y se evita la expansión volumétrica marcada y el edema, mediante el fenómeno de escape de la aldosterona (véase pág. 185). Por tanto, el aporte y la excreción de Na^+ son casi equivalentes, y es la hipocalemia y no la depleción de volumen la que provoca la alcalosis. La corrección del déficit potásico produce una normalización de la concentración plasmática de HCO_3^- , tanto mediante la reducción de la excreción urinaria neta de ácido^{9,40-42}, como mediante el movimiento del H^+ intracelular a los líquidos extracelulares, mientras entra el K^+ a las células restaurando las reservas celulares^{1,2}.

Compensación respiratoria

La evolución de una alcalemia es percibida por los quimiorreceptores respiratorios, los cuales provocan una ventilación baja y, por tanto, una elevación *apropiada* del P_{CO_2} . Esta elevación, en promedio, es de 0,7 mm Hg de P_{CO_2} por cada subida de 1,0 meq/L de la concentración plasmática de HCO_3^- ^{43,49}. Por consiguiente, cuando la concentración plas-

mática de HCO_3^- está a 34 meq/L (10 meq/L por encima de su valor normal), subiría el P_{CO_2} en 7 meq/L a, aproximadamente, 47 mm Hg.

Valores significativamente distintos del previsto con anterioridad, representan una acidosis o alcalosis respiratoria sobrepuesta.

La compensación respiratoria puede ser comprometida parcial o totalmente por una alcalosis respiratoria o una hipoxia subyacente. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia cardíaca o cirrosis desarrollan frecuentemente una alcalosis metabólica debida al uso de diuréticos. Sin embargo, ambos trastornos, a menudo, provocan una alcalosis respiratoria primaria (véase Cap. 21), lo que puede impedir una compensación hipoventilatoria apropiada.

Por otro lado, la hipoxemia es menos propensa a afectar a la respuesta ventilatoria. La hipoventilación reduciría el P_{O_2} a la vez que subiría el P_{CO_2} ⁴⁵. Sin embargo, para que la hipoxemia estimule significativamente la respiración en los pacientes alcalémicos, tendría que situarse por debajo de los 50 mm Hg (véase pág. 649). De ahí que la caída de P_{O_2} en la alcalosis metabólica sin neumopatía subyacente no sea suficiente para anular la compensación respiratoria. Por consiguiente el P_{CO_2} , en un individuo con capacidad respiratoria normal, puede sobrepasar los 60 mm Hg durante una alcalosis metabólica grave³⁶.

No se conoce con certeza el grado en el que el cambio respiratorio protege actualmente su pH. Los estudios en animales de experimentación indican que el aumento del P_{CO_2} durante la alcalosis metabólica incrementa la excreción neta de H^+ , y por lo tanto, *eleva la concentración plasmática de HCO_3^-* . El resultado final es que, pasados unos días, *el pH arterial es el mismo con o sin compensación respiratoria*, a causa de una elevación equivalente del P_{CO_2} y la concentración de HCO_3^- extracelular (véase pág. 580)⁴⁷.

ETIOLOGÍA

Varios trastornos pueden provocar una alcalosis metabólica, de los cuales la mayoría de ellos producen un aumento de la reabsorción de HCO_3^- debido a la depleción de volumen, Cl^- y/o K^+ (Tabla 18-1)¹¹.

Pérdidas digestivas de hidrógeno

Pérdida de secreciones gástricas. El jugo gástrico contiene concentraciones altas de HCl (y en menor cantidad de KCl). Por cada miliequivalente de H^+ que se segrega al estómago,

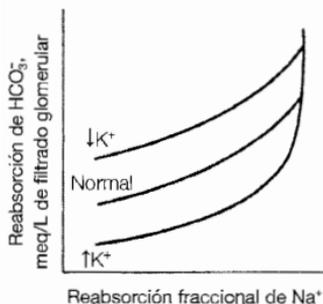


Fig. 18-3. Reabsorción de HCO_3^- en función de la fracción reabsorbida del Na^+ filtrado y en función del estado del equilibrio potásico. La reabsorción de HCO_3^- se ve aumentada tanto por la deshidratación (alta reabsorción fraccional de Na^+) como por la hipocalemia, por lo tanto estos trastornos pueden perpetuar la alcalosis metabólica. (Tomado de Kurtzman NA, White MG, Rogers PW, Arch Intern Med 131:702, 1973. Utilizado con autorización de la American Medical Association. © 1973.)

se genera 1 meq de HCO_3^- . En condiciones normales, este aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- es sólo transitorio, ya que el ácido, al entrar al duodeno, estimula una secreción pancreática equivalente de HCO_3^- ⁴⁸. En el caso de pérdida del jugo gástrico, mediante vómito o aspiración nasogástrica, no habrá estimulación, y el resultado será un aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- y una alcalosis metabólica^{23,49,50}. Esta tendencia a desarrollar una alcalosis se ve aumentada con la depleción concomitante del volumen y del K^+ .

La sustracción del jugo gástrico en los pacientes con aclorhidria (ausencia o deficiencia de ácido en la secreción gástrica), también provoca la alcalosis metabólica. En esta situación, más que la pérdida de H^+ , es la contracción (la pérdida de líquido rico en Cl^- y bajo en HCO_3^-), la que provoca la concentración plasmática alta de HCO_3^- .

Se puede producir una secuencia semejante durante un tratamiento prolongado con antiácidos como el hidróxido de magnesio. El componente hidróxido amortigua el H^+ gástrico, mientras el magnesio se une al HCO_3^- pancreático formando carbonato de magnesio. Si sólo existieran estas dos reacciones, no habría cambios en el equilibrio ácido-básico, ya que la pérdida de H^+ y HCO_3^- sería equivalente. Sin embargo, parte del magnesio se une a otros componentes del tubo digestivo, como los lípidos y el fosfato. Por lo tanto, una parte del HCO_3^- secretado se queda soluble y se absorbe, constituye una sobrecarga básica leve sin consecuencia mientras las funciones renales siguen normales⁵¹.

El desenlace clínico es distinto en los pacientes con nefropatías avanzadas que además toman el intercambiador catiónico (Kayexalato) para tratar una hipercalemia⁴⁹⁻⁵². En esta situación, parte del magnesio se adhiere al intercambiador, dejando en el tubo digestivo más HCO_3^- soluble y, por lo tanto, haciéndolo apto para la absorción. El fracaso renal es importante en la evolución de la alcalosis, ya que impide la excreción del exceso de HCO_3^- .

Clorurorrea congénita. La diarrea habitualmente provoca una acidosis metabólica, ya que los líquidos intestinales por debajo del estómago son básicos. Sin embargo, la *clorurorrea congénita*, que es una alteración poco frecuente en la que existen defectos en la reabsorción de Cl^- y la secreción de HCO_3^- , provoca una concentración fecal de Cl^- alta, que puede alcanzar 140 meq/L y un pH fecal bajo^{49,53}. La pérdida de este líquido puede producir una alcalosis metabólica; el adenoma veloso produce una situación similar en algunos pacientes⁴⁹.

Las mutaciones en el gen del adenoma, que está regulado por disminución, inducen la clorurorrea congénita. Se supone que este gen es de un transportador intestinal aniónico o de su regulador⁵⁴. El tratamiento está basado en administrar un aporte alto de cloruro, en un intento de evitar la deshidratación. Sin embargo, este enfoque empeora la diarrea, ya que existe una intolerancia al cloruro. La administración de omeprazole, que es un inhibidor de la bomba de protones, puede lograr una reducción de la masa fecal y la excreción de cloruro en un 15% a un 20%.

Diarrea simulada. La diarrea inducida por el uso excesivo de laxantes suele producir una acidosis metabólica por las pérdidas sostenidas de líquido y HCO_3^- ^{49,56}. Sin embargo, muchos pacientes desarrollan una alcalosis metabólica^{49,56,57}. Se desconoce el procedimiento por el cual ocurre esto, aunque puede que la hipocalcemia tenga un papel importante.

Pérdidas renales de hidrógeno

Hipermineralocorticoidismo e hipocalcemia. Los trastornos asociados con el exceso de mineralocorticoide, como el hiperaldosteronismo primario, están comentados en el Capítulo 27, ya que la hipocalcemia, en general, es la alteración más destacada de estos trastornos. Como ya hemos visto, la aldosterona puede aumentar la secreción de H^+ y, por consiguiente, provocar una alcalosis metabólica mediante la estimulación directa de la bomba H^+ -ATPasa distal, y mediante el aumento de la electronegatividad del lumen, a través del aumento de la reabsorción de Na^+ ¹⁹⁻²². Estos procesos de transporte implican distintos tipos de células en los túbulos colectores corticales y medulares. Las células principales secretan el Na^+ , mientras las células intercaladas secretan el H^+ (véase Cap. 5).

La hipocalcemia debida a las pérdidas urinarias concomitantes, desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la alcalosis metabólica en el hiperaldosteronismo^{9,40-42}. Si se evita el agotamiento potásico, bajaría la excreción de H^+ y se produciría una elevación menor de la concentración plasmática de HCO_3^- ⁴².

Para que se produzcan estos efectos sobre el H^+ y el K^+ tendría que haber una *entrega adecuada de Na^+ y agua a los segmentos distales de secreción* (véase pág. 184). Esta condición se cumple en el hiperaldosteronismo primario, en el que existe una tendencia leve de retención de líquidos, debido al estímulo para la reabsorción distal de Na^+ . La entrega distal se ve comprometida en la deshidratación y, por lo tanto, el hiperaldosteronismo secundario a la deshidratación no implica unas pérdidas excesivas de H^+ y de K^+ ^{22,56}. De este modo, los pacientes con insuficiencia cardíaca o cirrosis no complicadas, tienen, en general, una concentración plasmática de K^+ normal y no padecen alcalemia. Sin embargo, la hipocalcemia y la alcalosis pueden surgir cuando mejora la entrega distal mediante la administración de diuréticos.

Diuréticos. Los diuréticos de asa y de tipo tiazida provocan a menudo una alcalosis metabólica, cuya gravedad varía según la diuresis. Tanto la deshidratación como la pérdida urinaria de H^+ , que es más importante, contribuyen a esta alteración^{5,6,59}. La pérdida urinaria de H^+ se debe principalmente a una interacción entre tres factores: la secreción incrementada de aldosterona provocada por la hipovolemia asociada; el aumento del flujo distal, ya que estos fármacos inhiben la reabsorción de $NaCl$ y del agua en los segmentos proximales a los sitios secretores de H^+ en los túbulos colectores y la hipocalcemia asociada.

Alcalosis poshipercápnica. La acidosis respiratoria crónica provoca un aumento compensatorio de la secreción de H^+ , lo que implica un aumento en la reabsorción de HCO_3^- (véase Cap. 20)⁶⁰. Esta respuesta se considera apropiada, ya que la concentración plasmática de HCO_3^- se aumenta y aumenta el pH hacia la normalidad. Por lo tanto, la acidemia en los pacientes no complicados no representa un problema importante.

El tratamiento con la ventilación mecánica de este trastorno corrige rápidamente la hipercapnia. La concentración plasmática de HCO_3^- , por otro lado, seguiría elevada, resultando en una alcalosis metabólica y, a consecuencia de la caída rápida del P_{CO_2} , una elevación aguda del pH cerebral que puede causar alteraciones neurológicas graves y la muerte⁶¹. Por ello, hay que reducir el P_{CO_2} lentamente y con precaución en los pacientes

con hipercapnia crónica; no es urgente la corrección rápida, ya que el pH extracelular en general está controlado adecuadamente⁶⁰.

Varios factores pueden participar en el mantenimiento de la alcalosis en esta situación. En primer lugar, puede que exista un efecto de «memoria», ya que persiste la reabsorción de HCO_3^- estimulada por la hipercapnia, a pesar de la corrección del P_{CO_2} ⁶². El motivo de este efecto no está del todo claro, aunque esta compensación tarda de 3 a 5 días en llegar a su máxima eficacia⁶⁰, y, por lo tanto, es lógico que tarde lo mismo en invertirse. La alcalosis respiratoria crónica, que está asociada con hipoxemia (la cual puede provocar una vasoconstricción renal), y con una pérdida urinaria de Cl^- , ocasiona hipocloremia y deshidratación⁶⁴. La secreción de Cl^- provocada por la actividad de la bomba H^+ -ATPasa puede ser parcialmente responsable de la cloruresis²⁷. Como consecuencia, la alcalosis posthipercápnica tiende a persistir hasta que se corrige el equilibrio de Cl^- ⁶⁴.

Dieta deficiente en cloruro. Los lactantes alimentados con leche artificial rica en Na^+ y carente de Cl^- , pueden sufrir una alcalosis metabólica⁶⁵. El agotamiento clorúrico que resulta, produce hipocloremia y una reducción del contenido clorúrico del líquido tubular que es capaz de provocar la alcalosis metabólica mediante dos mecanismos: la reabsorción tubular de Na^+ implica necesariamente su intercambio por H^+ (o K^+), ya que existe menos Cl^- disponible^{22,23}, y hay gradiente que resulta más favorable a la secreción conjunta de Cl^- con H^+ al lumen, mediante la bomba H^+ -ATPasa²⁷. Al establecerse la alcalosis, la deficiencia de Cl^- en el líquido tubular retrasará la secreción de HCO_3^- y, por consiguiente, participará en el desarrollo de una concentración plasmática de HCO_3^- elevada^{28,29}.

Carbenicilina o penicilina en dosis altas. La administración intravenosa de dosis altas de carbenicilina o de otro derivado de la penicilina, puede provocar una situación parecida^{66,67}. La carbenicilina intravenosa, por ejemplo, contiene 4,7 meq/g de Na^+ , por lo tanto una administración de 30 gramos de carbenicilina aportaría 141 meq. Cuando se filtra la carbenicilina, actúa como un anión no reabsorbible. Como consecuencia, parte de la reabsorción distal del Na^+ tendría que suceder mediante intercambio por H^+ y K^+ y, de esta manera, surge una hipocalcemia y una alcalosis metabólica⁶⁸. La concentración relativamente baja de Cl^- en el líquido tubular podría desempeñar en esta situación un papel complementario.

Hipercalcemia. La secreción renal de H^+ y la reabsorción renal de HCO_3^- se ven aumentadas por la hipercalcemia^{69,70}, con la posibilidad de que se produzca una alcalosis metabólica leve⁷¹. Tanto el mecanismo para llevar a cabo tal efecto, como el papel que puedan tener los cambios concurrentes de la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) no están del todo claros. Los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen una acidosis metabólica leve. Este efecto se pensaba que ocurría mediante una disminución de la reabsorción proximal de HCO_3^- ⁷². No obstante, otros factores pueden estar implicados en esta situación, ya que la administración prolongada de PTH a individuos normales provoca un *aumento* de la excreción ácida neta y por lo tanto una leve elevación y no una reducción de la concentración plasmática de HCO_3^- ⁷³.

Otros factores similares, aunque no necesariamente mediante el mismo mecanismo, interaccionan en el *síndrome lácteo alcalino*, en el que la ingestión prolongada de leche y/o antiácidos que contienen carbonato de calcio, conduce a una hipercalcemia y a una alcalosis metabólica⁷⁴⁻⁷⁶. La sobrecarga de carbonato eleva la concentración plasmática de HCO_3^- , mientras la hipercalcemia y la insuficiencia renal (generalmente debida a la hipercalcemia) combinadas, impiden la excreción urinaria de HCO_3^- ⁷⁵. Hoy en día, su causa más común es la administración de carbonato de calcio como aglutinante de fosfato en los pacientes con insuficiencia renal crónica⁷⁶.

Desplazamiento intracelular de hidrógeno

Hipocalemia. La hipocalemia es un hallazgo habitual en los pacientes con alcalosis metabólica. Esta relación se debe a varios factores: (1) las causas más comunes de la alcalosis metabólica (vómitos, diuréticos e hipermineralocorticoidismo) provocan unas pérdidas simultáneas de H^+ y de K^+ , (2) la hipocalemia produce un desplazamiento transcelular en el que los iones K^+ salen y los iones H^+ entran en la célula, provocando una elevación del pH ^{1,2} y (3) la hipocalemia aumenta la excreción ácida neta y la reabsorción de HCO_3^- ^{31,32,40-42}, probablemente provocadas por la acidosis intracelular asociada.

Alimentación tras inanición. Los pacientes a los que se les suministran hidratos de carbono tras periodos largos de ayuno, pueden desarrollar una alcalosis metabólica⁷⁷. Como no se puede demostrar ni un déficit volumétrico ni un aumento en la excreción urinaria de ácido, se ha planteado que el desencadenante podría ser un desplazamiento intracelular de H^+ a través de un mecanismo desconocido.

La alimentación tras inanición provoca la retención de Na^+ , la cual puede desencadenar la alcalosis metabólica⁷⁷. También el aumento de la secreción de insulina tras la ingesta de hidratos de carbono puede participar en esta respuesta.

Retención de bicarbonato

La capacidad renal de excreción de HCO_3^- hace difícil que se produzca una elevación sustancial de la concentración plasmática de HCO_3^- , a pesar de la administración prolongada de hasta 1.000 meq diarios de HCO_3^- ⁷. Sin embargo, en los pacientes que tienen su capacidad de excreción renal comprometida (como en el síndrome lácteo alcalino), una infusión aguda o la administración prolongada de base provoca una alcalemia significativa.

Administración de aniones orgánicos. Los aniones orgánicos, como el lactato, se metabolizan rápido para producir HCO_3^- ⁷⁸. Por ejemplo,



Lo mismo pasa con el acetato, con el citrato y, cuando la insulina está disponible, con los aniones de los cetoácidos⁷⁹.

Consecuentemente, la administración de estos aniones puede provocar una alcalosis metabólica. La mayoría de la sangre de transfusión, por ejemplo, lleva ácido cítrico-dextrán como anticoagulante. Cada unidad de sangre (500 ml) lleva 16,8 meq de citrato, que genera HCO_3^- durante su metabolismo. A pesar de que contiene ácido cítrico, éste sólo tiene un efecto pasajero en el pH sistémico, ya que enseguida se convierte en CO_2 y H_2O . En la práctica, la concentración plasmática de HCO_3^- no llegará a un aumento significativo, hasta que no se transfundan más de 8 unidades de sangre.

El citrato también induce una alcalosis metabólica cuando es utilizado en lugar de la heparina como anticoagulante, en los pacientes con riesgo alto de hemorragia⁸¹. En esta situación, los niveles elevados de la concentración plasmática de HCO_3^- persisten por días por la falta de reacción renal.

Lo mismo ocurre con la administración de algunas de las fracciones de las proteínas plasmáticas (protenate, plasmateín), las cuales se utilizan como expansoras del plasma. Estas soluciones contienen acetato (como fuente de HCO_3^-) y citrato (como conservante) y en total tienen una concentración de 40 meq/L a 50 meq/L. El metabolismo de estos aniones puede elevar significativamente la concentración plasmática de HCO_3^- .

Administración de bicarbonato sódico. El uso terapéutico más frecuente del NaHCO_3 es en la acidosis metabólica. Su administración en cantidades excesivas puede provocar una alcalosis metabólica. Esto suele ocurrir especialmente durante el tratamiento de la acidosis láctica⁸³ y la cetoacidosis⁷⁹, en las cuales el HCO_3^- endógeno se encuentra reemplazado durante la reacción inicial de amortiguamiento por el lactato y el beta-hidroxibutirato. Por consiguiente, *no existe pérdida de HCO_3^- potencial* (excluyendo la pérdida urinaria de aniones), ya que los aniones orgánicos pueden ser metabolizados otra vez en HCO_3^- cuando se logra corregir la alteración subyacente.

El resultado final de la administración de HCO_3^- en estos trastornos* es la generación de un exceso de HCO_3^- potencial, lo que provoca una alcalosis metabólica de poscorrección. En los casos extremos ésta puede alcanzar un pH sistémico de 7,90 y una concentración plasmática de HCO_3^- de 60 meq/L a 70 meq/L, tras el uso indiscriminado de NaHCO_3 durante la reanimación cardiopulmonar⁸³. Una situación semejante puede suceder con la ingesta masiva de HCO_3^- en pacientes con un defecto subyacente en la secreción renal de HCO_3^- como el fracaso renal⁸⁴.

Alcalosis por contracción

En la alcalosis por contracción se pierde NaCl y agua sin que se pierda HCO_3^- . Su mecanismo está ilustrado en la Figura 18-1. Este tipo de alteración se observa con más frecuencia durante la terapia con diuréticos de asa y de tipo tiazida⁵; además, puede surgir con los vómitos (incluso en los pacientes con aclorhidria, en la que el NaCl sustituye el HCl en las secreciones gástricas) o en la fibrosis quística (en la que la concentración de Cl^- en el sudor puede superar de 70 meq/L a 100 meq/L, mientras la concentración de HCO_3^- está bastante por debajo de la plasmática)⁸⁵.

* Las indicaciones para el uso terapéutico de HCO_3^- en la acidosis láctica y la cetoacidosis están expuestas en los capítulos 19 y 25.

En la ausencia de deshidratación masiva, el efecto directo de la contracción se minimiza, en general por la liberación de H^+ procedente de los amortiguadores celulares y por consiguiente baja la concentración plasmática de HCO_3^- hacia la normalidad⁶:



De esta manera, tanto en la terapia diurética como en los vómitos, las pérdidas urinarias y digestivas de H^+ son las que provocan la alcalosis metabólica⁶. La participación principal de la contracción de volumen es el mantenimiento de la alcalosis, ya que impide la excreción del exceso de HCO_3^- en la orina.

SÍNTOMAS

Los pacientes con alcalosis metabólica o bien son asintomáticos o bien tienen síntomas ligados a la deshidratación (astenia, calambres musculares, mareos ortostáticos) o a la hipocalcemia (poliuria, polidipsia, debilidad muscular). Las dolencias directamente relacionadas con la alcalemia no son frecuentes. Se observan parestesias, contracciones carpopedales y mareos en la alcalosis respiratoria aguda, y no son habituales en la alcalosis metabólica. Lo que marca esta diferencia es el grado de alcalosis en el sistema nervioso central (SNC): el HCO_3^- , que es un compuesto polar, es más lento a la hora de atravesar la barrera hematoencefálica que el CO_2 , que es liposoluble y por lo tanto produce un incremento menor en el pH del líquido cefalorraquídeo⁶⁶. De este modo, las alteraciones neurológicas potencialmente graves que se observan en la alcalosis posthipercápnica se deben probablemente a la caída brusca del P_{CO_2} , y no a la concentración plasmática de HCO_3^- que persiste elevada.

La exploración física no suele ser fructífera, sólo se aprecian en algunos pacientes los signos de la deshidratación, como la turgencia cutánea reducida, la baja presión venosa yugular calculada y la hipotensión ortostática. No obstante, se pueden ver manifestaciones relativamente específicas en los pacientes con vómitos autoinducidos. Éstos incluyen úlceras, callos o cicatrices en el dorso de la mano, erosiones dentales debido al contacto crónico con los ácidos gástricos y mejillas hinchadas debido a la hipertrofia de las glándulas salivales⁵⁰.

DIAGNÓSTICO

La etiología de la alcalosis metabólica casi siempre se puede sacar de la historia clínica. Si no existe anamnesis relevante, entonces los diagnósticos más probables serían los *vómitos subrepticios, la ingesta de diuréticos o una de las causas del hipermineralocorticoidismo*. La concentración urinaria de Cl^- sirve para distinguir estas condiciones (Tabla 18-3).

Concentración urinaria de cloruro

La combinación de hipovolemia e hipocloremia en los pacientes con vómitos, fibrosis quística o ingesta de diuréticos, provoca una conservación urinaria máxima de Cl^- , la

cual resulta en una concentración urinaria de Cl^- de menos de 25 meq/L. (Esto excluye el periodo de actividad del diurético, en el que la excreción de Cl^- se ve aumentada.) Estos pacientes pueden manifestar signos físicos que indiquen la deshidratación o los vómitos autoinducidos, ya comentados. Por otro lado, los pacientes con hipermineralocorticoidismo y los que reciben un aporte alto en bases, no tienen signos de deshidratación sino todo lo contrario, y su concentración urinaria de Cl^- está por encima de los 40 meq/L, ya que su excreción de Cl^- equivale a la ingerida.

La alcalosis metabólica es la situación clínica principal en la que *la concentración urinaria de Cl^- refleja el estado volumétrico mejor que la concentración urinaria de Na^+* ⁸⁷. A pesar de que la deshidratación tiende a provocar retención de Na^+ , esto se contrarresta con la necesidad de la excreción de Na^+ junto con el exceso de HCO_3^- . La capacidad máxima de reabsorción de HCO_3^- puede que aumente de manera importante, como aparece en la Figura 18-3, debido a la deshidratación y la retención de Na^+ . No obstante, esta respuesta tarda de 3 a 4 días en llegar a su máximo, así que existe una variabilidad en la composición urinaria (Tabla 18-4)^{23,49}.

En los primeros días de vómitos, existe hiperaldosteronismo y un filtrado glomerular con una concentración alta de HCO_3^- , pero no existe la capacidad para la conservación máxima de HCO_3^- . Por consiguiente, parte del exceso de HCO_3^- no se reabsorbe en el túbulo proximal y se entrega a la nefrona distal en forma de NaHCO_3 . Parte de este Na^+ se intercambia en el túbulo colector cortical por K^+ , influido por la aldosterona. El resultado final es una excreción relativamente alta de Na^+ , K^+ y HCO_3^- , y una orina alcalina, causada por este último. Las pérdidas urinarias de K^+ en este primer periodo pueden llegar a ser muy importantes. Por consiguiente, son las pérdidas urinarias de K^+ las que producen la mayor parte de la depleción potásica que suele producirse en los vómitos masivos, y no las pérdidas gástricas, ya que la concentración de K^+ en el jugo gástrico es de tan sólo 5 a 10 meq/L. El Cl^- urinario se ve apropiadamente reducido en este periodo en el que es la única señal urinaria que indica la hipovolemia.

La analítica urinaria cambia de manera drástica, una vez que la capacidad de reabsorción de HCO_3^- aumenta lo suficiente para conservar todo el HCO_3^- filtrado²³. En esta fase, las excreciones de Na^+ , K^+ , HCO_3^- y Cl^- se ven reducidas, y la orina es, paradójicamente, ácida (Fig. 18-4). Los cambios urinarios en esta última fase dependen de la magnitud de la depleción de volumen y de Cl^- , si ésta es lo suficientemente importante como para que provoque la reabsorción de todo el HCO_3^- filtrado. Algunos pacientes toman bastante NaCl para que se mantenga la concentración de HCO_3^- en el filtrado por enci-

Tabla 18-3. Concentración urinaria de Cl^- en los pacientes con alcalosis metabólica

| Menos de 25 meq/L | Más de 40 meq/L |
|-----------------------------------|---|
| Vómitos o aspiración nasogástrica | Hipermineralocorticoidismo primario |
| Diuréticos (tardío) | Diuréticos (inicial) |
| Diarrea simulada | Sobrecarga básica (HCO_3^- u otro anión orgánico) |
| Posthipercapnia | Síndrome de Bartter o de Gitelman |
| Fibrosis quística | Hipocalemia grave ($[\text{K}^+]$ plasmático < 2,0 meq/L) |
| Dieta deficiente en cloruro | |

ma de su capacidad de reabsorción y, por lo tanto, persisten los cambios urinarios propios de la primera fase. En ellos seguirá siendo la baja concentración de Cl^- en la orina la que indique el diagnóstico correcto.

La concentración urinaria de Cl^- no sería útil en aquellos pacientes que tienen una incapacidad para lograr una reabsorción máxima de Cl^- , debido a un defecto en la reabsorción tubular. Esta alteración se ve en la insuficiencia renal y en la hipocalcemia grave (concentración plasmática de K^+ por debajo de 2,0 meq/L), en la que la reabsorción distal de Cl^- , al parecer, es deficiente^{39,40,66}. En estas situaciones, se puede encontrar la concentración urinaria de Cl^- alta a pesar de la deshidratación.

Alcalosis metabólica frente a acidosis respiratoria

Una concentración plasmática de HCO_3^- elevada, una hipercapnia o una hipoxemia aparecen, tanto en la acidosis respiratoria crónica, como en la alcalosis metabólica (véase Cap. 20). Estos dos trastornos, si no existen complicaciones, se pueden distinguir mediante la medición del pH arterial. Sin embargo, esta diferenciación no es fácil cuando un paciente con una neumopatía crónica de base desarrolla una alcalosis metabólica. Como ejemplo, comentamos este caso clínico:

Caso clínico 18-1. Un hombre de 45 años de edad, fumador desde hace tiempo, se presentó con vómitos recurrentes de una semana de duración. Los resultados de su gasometría arterial en el aire atmosférico fueron:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 7,49 \\ P_{\text{CO}_2} &= 55 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 40 \text{ meq/L} \\ P_{\text{CO}_2} &= 68 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

Comentario. El P_{CO_2} elevado puede reflejar tanto la compensación respiratoria apropiada de una alcalosis metabólica, como una neumopatía subyacente, ya que el paciente es un fumador crónico. La manera más fácil de establecer un diagnóstico acertado es tratar la alcalosis metabólica y seguir el P_{CO_2} , el cual tendría que disminuir hacia la normalidad en la ausencia de neumopatía.

Podría resultar útil calcular el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (véase pág. 663) en algunos pacientes determinados:

$$\begin{aligned} \text{Gradiente (A-a) de O}_2 &= P_{\text{I O}_2} - 1,25P_{\text{CO}_2} - P_{\text{a O}_2} \\ &= 150 - (1,25 \times 55) - 68 \\ &= 13 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

Tabla 18-4. Cambios en los electrolitos urinarios provocados por vómitos

| Tiempo | [Na ⁺] | [K ⁺] | [Cl ⁻] | [HCO ₃ ⁻] | pH |
|------------|--------------------|-------------------|--------------------|----------------------------------|------|
| Días 1 a 3 | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | >6,5 |
| Tardío | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | <5,5 |

P_{iO_2} es la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado (150 mm Hg al nivel del mar) y P_{aO_2} la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial. Un gradiente (A-a) de O_2 normal indica una función pulmonar normal y que estos pacientes no padecen más que una alcalosis metabólica. Sin embargo, no podemos decir lo contrario: un aumento en este gradiente no es diagnóstico de una acidosis respiratoria crónica, ya que se observa en muchos trastornos pulmonares crónicos en las que no existe retención de CO_2 .

TRATAMIENTO

Una alcalosis metabólica se puede corregir fácilmente, mediante la excreción urinaria del exceso de HCO_3^- . Esta corrección espontánea no es posible en los pacientes con agotamiento de volumen, de Cl^- y/o de K^+ , aunque tengan las funciones renales casi normales, ya que estas alteraciones provocan una reabsorción neta de HCO_3^- ⁹⁻¹¹. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento ha de ser la restauración de estos déficit, mediante la cual lograremos dos efectos ventajosos: reducir la reabsorción de HCO_3^- para permitir la excreción del exceso de HCO_3^- , y con la restauración del K^+ , reducir directamente la concentración plasmática de HCO_3^- , mediante el desplazamiento recíproco entre el K^+ dentro y el H^+ fuera de las células^{1,2}. Como veremos más adelante, esto requiere la *administración de Cl^- en forma de $NaCl$, KCl o de HCl* ^{30,90,91}.

Se ha de dirigir el tratamiento a la causa subyacente y a evitar pérdidas adicionales de H^+ . Por ejemplo, a los pacientes con vómitos persistentes o con aspiración nasogástrica, se les administra un bloqueador de H_2 o un inhibidor de la bomba de protones, ya que estos fármacos pueden reducir de forma significativa la secreción gástrica de H^+ ⁹².

Alcalosis sal-sensible

Las causas más comunes de la alcalosis metabólica son los vómitos, la aspiración nasogástrica y la terapia diurética. En estos trastornos, el aumento de la reabsorción de HCO_3^- es el que mantiene la alcalosis y ésta puede ser detenida mediante la administración oral o intravenosa de $NaCl$ y agua, por ejemplo, suero de isotonicidad media o suero isotónico (Tabla 18-5)^{30,90,91}. Este tratamiento puede bajar la concentración plasmática de HCO_3^- de tres maneras:

- La inversión del componente de contracción.
- La supresión del estímulo para la retención de Na^+ , lo que permite la excreción urinaria de $NaHCO_3$.
- El aumento de la carga de Cl^- que se libera a la nefrona distal, lo que fomenta la secreción de HCO_3^- en el túbulo colector cortical. Los estudios en animales de experimentación sugieren que el aumento de la secreción de HCO_3^- es el factor principal que provoca la excreción de HCO_3^- tras la administración de $NaCl$ ²⁹.

El seguimiento de este tratamiento se hace a la cabecera del paciente, mediante la medición del *pH urinario*. El pH de la orina suele estar antes del tratamiento por debajo

de 5,5, a causa de la secreción aumentada de H^+ . Sin embargo, cuando la restauración de volumen y de Cl^- llegan a ser suficientes para permitir la excreción del exceso de HCO_3^- , el pH urinario puede llegar a sobrepasar el 7,0 y en ocasiones, el 8,0. La concentración urinaria de Cl^- sigue por debajo del nivel de 25 meq/L hasta que se corrija el equilibrio clorúrico.

Para que sea eficaz, la restauración de volumen tiene que incluir el Cl^- junto al Na^+ , que es el único anión *reabsorbible*^{90,93}. Al llegar al filtrado glomerular, este Na^+ se reabsorbe junto al Cl^- , para que se restaure el equilibrio hídrico. Administrar el Na^+ con otro anión no reabsorbible, como el SO_4^{2-} , no da el mismo resultado. En ese caso, la reabsorción del Na^+ tendría que venir a costa de una secreción de H^+ (o de K^+) para mantener la neutralidad eléctrica⁹³. Este incremento de la secreción de H^+ generaría más HCO_3^- en el plasma, y provocaría una exacerbación de la alcalosis.

La restauración mediante el $NaCl$, corregirá el HCO_3^- plasmático, pero no corregirá un agotamiento potásico coexistente. Igual que con el Na^+ , la administración de K^+ con un anión distinto del Cl^- resultará en la secreción de H^+ , la cual empeora la alcalosis^{90,94}. Este hecho tiene importancia clínica, ya que la mayoría de los suplementos comerciales de K^+ llevan HCO_3^- , acetato o citrato. Sólo el KCl será eficaz.

También, los pacientes a los que se les administran infusiones con ácido requieren una restauración de Cl^- (véase más adelante). En estos casos, el HCl sería eficaz, ya que el amortiguamiento inicial del exceso de ácido formará $NaCl$:



En comparación, la administración de ácido nítrico formará $NaNO_3$:



La entrega de este Na^+ a la nefrona distal junto con un anión no reabsorbible aumentará la secreción de H^+ ⁹⁵. El resultado final será entonces la excreción del ácido administrado y la persistencia de la alcalosis.

Es preferible la restauración *gradual* del volumen, mediante suero isotónico o de media isotonicidad, en los pacientes que no están en situación de hipotensión, choque o con un desequilibrio electrolítico grave, para minimizar el riesgo de hiperhidratación y de edema pulmonar durante la restauración. La velocidad óptima para la sustitución líquida es algo arbitraria. Una pauta que ha tenido éxito es la infusión del preparado adecuado en 50 ml/h a 100 ml/h *por encima de la diuresis*, las pérdidas insensibles calcula-

Tabla 18-5. Causas de la alcalosis metabólica según su sensibilidad a la terapia con $NaCl$

| Sal-sensibles | Sal-resistentes |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Vómitos o aspiración nasogástrica | Estados edematosos |
| Diuréticos | Hipermineralocorticoidismo |
| Posthipercapnia | Hipocalemia grave |
| Dieta deficiente en cloruro | Insuficiencia renal |

das (aproximadamente de 30 a 50 ml/h), y cualquier otra pérdida adicional (como una diarrea o un drenaje).

Alcalosis sal-resistente

En algunas ocasiones la administración de suero no es eficaz en la corrección de la alcalosis. Esto ocurre generalmente en los pacientes edematosos y en los trastornos en los que es el agotamiento potásico, y no la hipovolemia, lo que provoca la alcalosis (Tabla 18-5).

Estados edematosos. Los pacientes con insuficiencia cardiaca, cirrosis o el síndrome nefrótico suelen desarrollar una alcalosis metabólica tras la terapia diurética. En estos trastornos, tanto la reducción del volumen circulatorio, que provoca una avidez de sodio, como la insuficiencia renal, inducen la incapacidad de la excreción del exceso de HCO_3^- . Sin embargo, la administración de suero no está indicada, ya que éste aumentaría el edema y podría desencadenar un edema pulmonar en caso de existir una insuficiencia cardiaca de base. En estos trastornos, el tratamiento consiste en el abandono de la terapia diurética en cuanto sea posible, la administración de acetazolamida, HCl o la diálisis.

La acetazolamida (250 mg a 375 mg, una o dos veces al día por vía oral o intravenosa), es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que provoca un aumento en la excreción renal de NaHCO_3 (véase Cap. 15)^{96,97}. Este fármaco trata tanto el edema como la alcalemia. El seguimiento de la eficacia de la acetazolamida se hace mediante la medición del pH urinario, igual que en el tratamiento con suero. El pH de la orina tendría que superar el 7,0 para que reflejara un aumento sustancial de la excreción de HCO_3^- . El equilibrio potásico debe seguirse con atención, ya que la acetazolamida aumenta la excreción urinaria del K^+ ^{96,97}.

La acetazolamida puede ser útil en los pacientes edematosos con cardiopatía pulmonar e hipercapnia^{98,99}. La rectificación de la alcalemia puede tener una importancia especial en esta situación, ya que el aumento del pH podría provocar una hipoventilación⁹⁸. El tratamiento con acetazolamida tiene sus riesgos, ya que puede inducir tanto una elevación transitoria del P_{CO_2} (normalmente de 3 mm Hg a 7 mm Hg), como una acidemia importante, en el caso de que se reduzca excesivamente la concentración plasmática de HCO_3^- ^{100,101}. La exacerbación de la hipercapnia, que normalmente no llega a ser de importancia clínica, se debe a la inhibición parcial de la anhidrasa carbónica eritrocitaria. Esta enzima cataliza la hidratación del CO_2 a H_2CO_3 , la cual es necesaria para el transporte eritrocitario del CO_2 y, por lo tanto, para la eliminación pulmonar del CO_2 .

Si la acetazolamida no logra controlar una alcalosis medianamente grave, se puede administrar HCl para bajar la concentración plasmática de HCO_3^- ^{102,103}. La cantidad de HCl que precisa la normalización de la concentración plasmática de HCO_3^- equivale al exceso de HCO_3^- , y esto se calcula de la forma siguiente:

$$\text{Exceso de } \text{HCO}_3^- = \text{volumen de distribución de } \text{HCO}_3^- \times \text{exceso de } \text{HCO}_3^- \text{ por litro}$$

Durante la alcalosis metabólica, el volumen de distribución de HCO_3^- es de aproximadamente el 50 % del peso corporal habitual¹⁰⁴. En caso de que la concentración plasmática de HCO_3^- sea normal, es decir, de 24 meq/L, entonces

$$\text{Exceso de } \text{HCO}_3^- = 0,5 \times \text{peso corporal habitual (Kg)} \times ([\text{HCO}_3^-] \text{ plasmática} - 24)$$

Por lo tanto, en un paciente de 60 Kg de peso con una concentración plasmática de HCO_3^- de 40 meq/L,

$$\begin{aligned} \text{Exceso de } \text{HCO}_3^- &= 0,5 \times 60 \times (40 - 24) \\ &= 480 \text{ meq} \end{aligned}$$

Es preciso tener en cuenta que esta estimación *infravalora* las necesidades de ácido requerido en los pacientes que no encuentran en un estado estable. Por ejemplo, las pérdidas sostenidas, como la aspiración nasogástrica continua, se deben sumar al cálculo inicial del exceso de HCO_3^- .

El HCl se infunde en una solución isotónica (150 meq de H^+ más 150 meq de Cl^- por cada litro de agua destilada) durante 8 a 24 horas^{11,102}. Dado que el HCl es muy corrosivo se infundirá en una vena central, como la vena subclavia o la femoral. Sin embargo, se puede infundir el HCl en una vena periférica, si está amortiguado en una solución de aminoácidos y es infundido con una emulsión lipídica.

El cloruro de amonio y la HCl arginina que resultan en la formación de HCl no se deben administrar, dado que pueden provocar una toxicidad considerable. El cloruro de amonio se convierte en el hígado en HCl y amoniaco; la acumulación de amoniaco que viene a continuación hace que esté contraindicado en los pacientes con hepatopatías avanzadas. Además, el amoniaco es capaz de provocar una encefalopatía metabólica, con letargo y coma, incluso en los pacientes que gozan de funciones renales y hepáticas normales. Por otro lado, la HCl arginina puede resultar en una hipercalemia potencialmente mortal^{106,107}. Se piensa que este efecto se debe a un movimiento extracelular de K^+ a medida que la arginina catiónica entra en las células.

Hipermineralocorticoidismo. En los trastornos de hipermineralocorticoidismo existe una hiperhidratación leve con una excreción urinaria de Na^+ equivalente a la ingerida (debido al fenómeno de escape de la aldosterona; véase la pág. 185). La alcalosis en esta situación es sal-resistente, dado que ni la avidez al Na^+ ni el agotamiento clorúrico son los factores que impiden la excreción de HCO_3^- ⁴¹, sino que son la hipocalemia y el exceso de aldosterona los que perpetúan la alcalosis en estos trastornos^{9,10,41,42}. La rectificación de la hipocalemia tiende a reducir la concentración plasmática de HCO_3^- de dos maneras⁴¹: permitiendo que aumente la excreción de HCO_3^- , y fomentando el movimiento extracelular de H^+ ^{1,2}.

Para que tenga éxito el tratamiento se ha de restaurar la actividad mineralocorticoide normal (véase Cap. 27). Esto se consigue mediante extirpación quirúrgica de un adenoma suprarrenal, o mediante el empleo de diuréticos ahorradores de K^+ , como la amilorida, o el antagonista de la aldosterona, la espironolactona¹⁰⁸.

Hipocalemia grave. Los pacientes con alcalosis metabólica e hipovolemia pueden ser sal-resistentes mientras exista un agotamiento importante de K^+ ⁸⁸. En esta situación, el déficit total de K^+ suele superar los 800 a 1.000 meq, la concentración plasmática de K^+ suele estar por debajo de 2,0 meq/L y la concentración urinaria de Cl^- supera los 15 meq/L a pesar de la deshidratación. Se puede explicar la sal-resistencia en este caso por un defecto de la conservación del Cl^- , debido a la disminución de su reabsorción distal^{39,40}. Cuando la reabsorción de Cl^- se ve alterada y no hay K^+ disponible para intercambiar por el Na^+ , no queda más remedio que la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- , para que siga la reabsorción de Na^+ , lo cual impide la diuresis de HCO_3^- . El defecto de la reabsorción de Cl^- afectará además a la secreción correctiva de HCO_3^- en el túbulo colector cortical, ya que este proceso implica un intercambio de Cl^-/HCO_3^- .

Estos efectos que tiene la hipocalemia se pueden invertir fácilmente. La restauración de tan sólo el 50% del potasio deficitario rectificará la reabsorción de Cl^- y restaurará la sensibilidad a la terapia del suero, la cual rectificará a su vez la alcalosis⁸⁸.

* **Insuficiencia renal.** Los pacientes con fracaso renal desarrollan, en raras ocasiones, una alcalosis metabólica, generalmente como consecuencia de una aspiración nasogástrica. En esta situación, se puede emplear HCl o diálisis si la alcalemia es severa¹⁰⁹. Sin embargo, precisa una solución dialítica baja en tampones, ya que las soluciones corrientes tienen de 35 meq/L a 40 meq/L de HCO_3^- o de otro anión orgánico (como el acetato), cuyo metabolismo produce HCO_3^- ¹⁰⁹.

PROBLEMAS

18-1. Un paciente cirrótico con ascitis fue ingresado en el hospital con hemorragia digestiva alta procedente de una ruptura de varices esofágicas. Fue llevado al quirófano, donde le realizaron una derivación portocava. Recibió un total de 19 unidades de sangre antes y durante la operación. A pesar de sacarle la ascitis durante la operación, ésta volvía a acumularse en el periodo postoperatorio. Los resultados de la gasometría previa a la operación fueron normales, pero se dieron los siguientes resultados 12 horas después de la operación:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,53 \\ P_{CO_2} &= 50 \text{ mm Hg} \\ [HCO_3^-] &= 40 \text{ meq/L} \end{aligned}$$

- ¿Cuál fue el factor desencadenante de esta alcalosis metabólica?
- ¿Cuál es el pH urinario y la concentración urinaria de Na^+ que se puede esperar?
- ¿Cómo se corregiría esta alcalosis?

18-2. Una señora de 45 años de edad con una úlcera péptica se presenta quejándose de vómitos persistentes desde hace 6 días. La exploración física mostró una tensión arterial de 100/60 sin cambios ortostáticos, una turgencia cutánea disminuida y unas venas yugulares vacías. Los resultados analíticos iniciales fueron:

$$\begin{aligned} \text{plasma } [Na^+] &= 140 \text{ meq/L} \\ [K^+] &= 2,2 \text{ meq/L} \\ [Cl^-] &= 86 \text{ meq/L} \\ [HCO_3^-] &= 42 \text{ meq/L} \end{aligned}$$

pH arterial = 7,53
 P_{CO_2} = 53 mm Hg
BUN = 80 mg/dl
[creatinina] = 1,9 mg/dl
Orina pH = 5,0
[Na⁺] = 2 meq/L
[K⁺] = 21 meq/L
[Cl⁻] = 3 meq/L

a) ¿Cuál sería el tratamiento adecuado para esta paciente?

La concentración plasmática de HCO_3^- , 24 horas después del comienzo de la terapia adecuada, llegó a los 30 meq/L. Los valores urinarios fueron:

Orina [Na⁺] = 100 meq/L
[K⁺] = 20 meq/L
[Cl⁻] = 3 meq/L

b) ¿Cómo se explicaría la discrepancia entre la concentración urinaria alta de Na⁺ y la concentración urinaria baja de Cl⁻?

18-3. Una mujer de 22 años de edad se queja de cansancio al mínimo esfuerzo y debilidad desde hace un año. No tiene otras dolencias. En la exploración física no se encontró nada destacable y la tensión arterial era normal. Se habían repetido los siguientes resultados analíticos durante todo el periodo:

plasma [Na⁺] = 141 meq/L
[K⁺] = 2,1 meq/L
[Cl⁻] = 85 meq/L
[HCO₃⁻] = 45 meq/L
Orina [Na⁺] = 80 meq/día
[K⁺] = 170 meq/día

a) ¿Cuál es el diagnóstico diferencial?

b) ¿Cuál es la prueba que se pediría a continuación?

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooke RE, Segar W, Cheek DB, et al. The extrarenal correction of alkalosis associated with potassium deficiency. *J Clin Invest* 31:798, 1952.
2. Orloff J, Kennedy T Jr, Berliner RW. The effect of potassium in nephrectomized rats with hypokalemic alkalosis. *J Clin Invest* 32:538, 1953.
3. Adler S, Zett B, Anderson B. The effect of acute potassium depletion on muscle cell pH in vitro. *Kidney Int* 2:159, 1972.
4. Adam WR, Koretsky AP, Weiner MW. ^{31}P -NMR in vivo measurement of renal intracellular pH: Effects of acidosis and potassium depletion in rats. *Am J Physiol* 251:F904, 1986.
5. Cannon PJ, Heinemann HO, Albert MS, et al. "Contraction" alkalosis after diuresis of edematous patients with ethacrynic acid. *Ann Intern Med* 62:979, 1965.
6. Garella S, Chang BS, Kahn SI. Dilution acidosis and contraction alkalosis: Review of a concept. *Kidney Int* 8:279, 1975.
7. Van Goidsenhoven G, Gray OV, Price AV, Sanderson PH. The effect of prolonged administration of large doses of sodium bicarbonate in man. *Clin Sci* 13:383, 1954.
8. Berger BE, Cogan MG, Sebastian A. Reduced glomerular filtration rate and enhanced bicarbonate reabsorption maintain metabolic alkalosis in humans. *Kidney Int* 26:205, 1984.
9. Jacobson HR, Seldin DW. On the generation, maintenance, and correction of metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 245:F425, 1983.
10. Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis: Factors which decrease HCO_3^- excretion. *Kidney Int* 25:357, 1984.
11. Palmer BF, Alpern RJ. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 8:1462, 1997.
12. Cogan MG, Cameiro AV, Tatsuno J, et al. Normal diet NaCl variation can affect the renal set-point for plasma pH (HCO_3^-) maintenance. *J Am Soc Nephrol* 1:193, 1990.
13. Galla JH, Gifford JD, Luke RG, Rome L. Adaptations to chloride-depletion alkalosis. *Am J Physiol* 261:R771, 1991.
14. Galla JH, Bonduris DN, Luke RG. Effects of chloride and extracellular fluid volume on bicarbonate reabsorption along the nephron in metabolic alkalosis in the rat. Reassessment of the classic hypothesis on the pathogenesis of metabolic alkalosis. *J Clin Invest* 80:41, 1987.
15. Wesson D. Augmented bicarbonate reabsorption by both the proximal and distal nephron maintains chloride-deplete metabolic alkalosis in rats. *J Clin Invest* 84:1460, 1989.
16. Cogan MG, Alpern RJ. Regulation of proximal bicarbonate reabsorption. *Am J Physiol* 247:F387, 1984.
17. Liu F-Y, Cogan MG. Angiotensin II stimulates early proximal bicarbonate absorption in the rat by decreasing cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 84:83, 1989.
18. Akiba T, Rocco VK, Warnock DG. Parallel adaptation of the rabbit renal cortical sodium/proton antiporter and sodium/bicarbonate cotransporter in metabolic acidosis and alkalosis. *J Clin Invest* 80:308, 1987.
19. Stone DK, Seldin DW, Kokko JP, Jacobson HR. Mineralocorticoid modulation of rabbit kidney medullary collecting duct acidification. A sodium-independent effect. *J Clin Invest* 72:77, 1983.
20. Garg LC, Narang N. Effects of aldosterone on NEM-sensitive ATPases in rabbit nephron segments. *Kidney Int* 34:13, 1988.
21. Battle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 30:546, 1986.
22. Harrington JT, Hulter HN, Cohen JJ, Madias NE. Mineralocorticoid-stimulated renal acidification: The critical role of dietary sodium. *Kidney Int* 30:43, 1986.
23. Kassirer JP, Schwartz WB. The response of normal man to selective depletion of hydrochloric acid: Factors in the genesis of persistent gastric alkalosis. *Am J Med* 40:10, 1966.
24. Wesson DE. Depressed distal tubule acidification corrects chloride-deplete metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 259:F636, 1990.
25. Rosen RA, Julian BA, Dubovsky EV, et al. On the mechanism by which chloride corrects metabolic alkalosis in man. *Am J Med* 84:449, 1988.

26. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, et al. Effect of chloride on renal and blood pressure responses to sodium chloride. *Ann Intern Med* 98(part 2):817, 1983.
27. Stone DK, Xie X-S. Proton translocating ATPases: Issues in structure and function. *Kidney Int* 33:767, 1988.
28. Bastani B, Purcell H, Hemken P, et al. Expression and distribution of renal vacuolar proton-translocating adenosine triphosphatase in response to chronic acid and alkali loads in the rat. *J Clin Invest* 88:126, 1991.
29. Wesson DE, Dolson GM. Enhanced HCO_3^- secretion by distal tubule contributes to NaCl-induced correction of chronic alkalosis. *Am J Physiol* 264:F899, 1993.
30. Kassirer JP, Schwartz WB. Correction of metabolic alkalosis in man without repair of potassium deficiency. *Am J Med* 40:19, 1966.
31. Capasso G, Jaeger P, Giebisch G, et al. Renal bicarbonate reabsorption in the rat. II. Distal tubule load dependence and effect of hypokalemia. *J Clin Invest* 80:409, 1987.
32. Capasso G, Kinne R, Malnic G, Giebisch G. Renal bicarbonate reabsorption in the rat: I. Effects of hypokalemia and carbonic anhydrase. *J Clin Invest* 78:1558, 1986.
33. Garg LC. Respective roles of H-ATPase and H-K-ATPase in ion transport in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2:949, 1991.
34. Wingo C. Active proton secretion and potassium absorption in the rabbit outer medullary collecting duct. Functional evidence for proton-potassium-activated adenosine triphosphatase. *J Clin Invest* 84:361, 1989.
35. Wingo CS, Smulka AJ. Function and structure of H-K-ATPase in the kidney. *Am J Physiol* 269:F1, 1995.
36. Doucet A, Marsy S. Characterization of K-ATPase activity in distal nephron: Stimulation by potassium depletion. *Am J Physiol* 253:F418, 1987.
37. Codina J, Delmas-Mata J, DuBose TD. Expression of HK2 protein is increased selectively in renal medulla by chronic hypokalemia. *Am J Physiol* 275:F433, 1998.
38. Elam-Ong S, Kurtzman NA, Sabatini S. Regulation of collecting tubule adenosine triphosphatases by aldosterone and potassium. *J Clin Invest* 91:2385, 1993.
39. Luke RG, Wright FS, Fowler N, et al. Effects of potassium depletion on renal tubular chloride transport in the rat. *Kidney Int* 14:414, 1978.
40. Hulter HN, Sigala JF, Sebastian A. K^+ deprivation potentiates the renal alkalosis-producing effect of mineralocorticoid. *Am J Physiol* 235:F298, 1978.
41. Kurtzman NA, White MG, Rogers PW. Pathophysiology of metabolic alkalosis. *Arch Intern Med* 131:702, 1973.
42. Kassirer JP, London AM, Goldman DM, Schwartz WB. On the pathogenesis of metabolic alkalosis in hyperaldosteronism. *Am J Med* 49:306, 1970.
43. Javaheri S, Shore NS, Rose BD, Kazemi H. Compensatory hypoventilation in metabolic alkalosis. *Chest* 81:296, 1982.
44. Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Respir Dis* 136:1011, 1987.
45. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl J Med* 297:92, 138, 194, 1977.
46. Javaheri S, Nardell EA. Severe metabolic alkalosis: A case report. *Br Med J* 2:1016, 1981.
47. Madias NE, Adroque HH, Cohen JJ. Maladaptive response to secondary hypercapnia in chronic metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 238:F283, 1980.
48. Wilkes JM, Garner A, Peters TJ. Mechanisms of acid disposal and acid-stimulated alkaline secretion by gastroduodenal mucosa. *Dig Dis Sci* 33:361, 1988.
49. Perez GO, Oster JR, Rogers A. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci* 32:1033, 1987.
50. Mitchell JE, Seim HC, Colon E, Pomeroy C. Medical complications and medical management of bulimia. *Ann Intern Med* 107:71, 1987.
51. Stemmer CL, Oster JR, Vaamonde CA, et al. Effect of routine doses of antacid on renal acidification. *Lancet* 2:3, 1986.
52. Madias NE, Levey AS. Metabolic alkalosis due to absorption of "nonabsorbable" antacids. *Am J Med* 74:155, 1983.

53. Gorden P, Levitin H. Congenital alkalosis with diarrhea: A sequel to Darrow's original description. *Ann Intern Med* 78:876, 1973.
54. Hoglund P, Haila S, Socha J, et al. Mutations of the Down-regulated adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 14:316, 1996.
55. Aichbichler BW, Zerr CH, Santa Ana CA, et al. Proton-pump inhibition of gastric chloride secretion in congenital chloridorrhea. *N Engl J Med* 336:106, 1997.
56. Labowitz J, Wald A. Factitious diarrhea and Munchausen's syndrome, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*, Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
57. Oster JR, Materson BJ, Rogers AI. Laxative abuse syndrome. *Am J Gastroenterol* 74:451, 1980.
58. Seldin D, Welt L, Cort J. The role of sodium salts and adrenal steroids in the production of hypokalemic alkalosis. *Yale J Biol Med* 29:229, 1956.
59. Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giesbisch G. Tubular action of diuretics: Distal effects on electrolyte transport and acidification. *Kidney Int* 28:477, 1985.
60. Polak A, Haynie GD, Hays RM, Schwartz WB. Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium: I. Adaptation. *J Clin Invest* 40:1223, 1961.
61. Rotheram EB Jr, Safar P, Robin ED. CNS disorder during mechanical ventilation in chronic pulmonary disease. *JAMA* 189:993, 1964.
62. Cogan MG. Chronic hypercapnia stimulates proximal bicarbonate reabsorption in the rat. *J Clin Invest* 74:1942, 1984.
63. Reihman DH, Farber MO, Weinberger MH, et al. Effect of hypoxemia on sodium and water excretion in chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 78:87, 1985.
64. Schwartz WB, Hays RM, Polak A, Haynie G. Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium: II. Recovery with special reference to the influence of chloride intake. *J Clin Invest* 40:1238, 1961.
65. Linshaw MA, Harrison HL, Gruskin AB, et al. Hypochloremic alkalosis in infants associated with soy protein formula. *J Pediatr* 96:635, 1980.
66. Klastersky J, Vanderkelen B, Daneua D, Mathieu M. Carbenicillin and hypokalemia (letter). *Ann Intern Med* 78:744, 1973.
67. Brunner FP, Frick PG. Hypokalemia, metabolic alkalosis, and hypernatremia due to "massive" sodium penicillin therapy. *Br Med J* 4:550, 1968.
68. Lipner HT, Ruzany F, Dasgupta M, et al. The behavior of carbenicillin as a nonreabsorbable anion. *J Lab Clin Med* 86:183, 1975.
69. Crumb CK, Martinez-Maldonado M, Eknayan G, Suki W. Effects of volume expansion, purified parathyroid extract, and calcium on renal bicarbonate absorption in the dog. *J Clin Invest* 54:1287, 1974.
70. Hulter HN, Sebastian A, Toto RD, et al. Renal and systemic acid-based effects of the chronic administration of hypercalcemia-producing agents: Calcitriol, PTH, and intravenous calcium. *Kidney Int* 21:445, 1982.
71. Heinemann HO. Metabolic alkalosis in patients with hypercalcemia. *Metabolism* 14:1137, 1965.
72. Coe FL. Magnitude of metabolic acidosis in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 134:262, 1974.
73. Hulter HN, Peterson JC. Acid-base homeostasis during chronic PTH excess in humans. *Kidney Int* 28:187, 1985.
74. McMillan DE, Freeman RB. The milk-alkali syndrome: A study of the acute disorder with comments on the development of the chronic condition. *Medicine* 44:485, 1965.
75. Kapsner P, Langsdorf L, Marcus R, et al. Milk-alkali syndrome in patients treated with calcium carbonate after cardiac transplantation. *Arch Intern Med* 146:1965, 1986.
76. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. *Medicine* 74:89, 1995.
77. Stinebaugh BJ, Schloeder FX. Glucose-induced alkalosis in fasting subjects: Relationship to renal bicarbonate reabsorption during fasting and refeeding. *J Clin Invest* 51:1326, 1972.

78. Fulop M, Horowitz M, Aberman A, Jaffee E. Lactic acidosis in pulmonary edema due to left ventricular failure. *Ann Intern Med* 79:180, 1973.
79. Seldin DW, Tarail R. The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. *J Clin Invest* 29:552, 1950.
80. Litwin M, Smith L, Moore FD. Metabolic alkalosis following massive transfusion. *Surgery* 45:805, 1959.
81. Kelleher SP, Schulman G. Severe metabolic alkalosis complicating regional citrate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 9:235, 1987.
82. Rahlilly GT, Berl T. Severe metabolic alkalosis caused by administration of plasma protein fraction in end-stage renal failure. *N Engl J Med* 301:824, 1979.
83. Mattar JA, Weil MH, Shubin H, Stein L. Cardiac arrest in the critically ill: II. Hyperosmolar states following cardiac arrest. *Am J Med* 56:162, 1974.
84. Levin T. What this patient didn't need: A dose of salts. *Hosp Pract* 18(7):95, 1983.
85. Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, et al. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 65:786, 1990.
86. Mitchell RA, Carman CT, Severinghaus JW, et al. Stability of cerebrospinal fluid pH in chronic acid-base disturbances in blood. *J Appl Physiol* 20:443, 1965.
87. Sherman RA, Eisinger RP. The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. *JAMA* 247:3121, 1982.
88. Garella S, Chazan JA, Cohen JJ. Saline-resistant metabolic alkalosis or "chloride-wasting nephropathy." *Ann Intern Med* 73:31, 1970.
89. Snider GL. Interpretation of the arterial oxygen and carbon dioxide partial pressure. *Chest* 63:801, 1973.
90. Schwartz WB, van Ypersele de Strihou CE, Kassirer JP. Role of anions in metabolic alkalosis and potassium deficiency. *N Engl J Med* 279:630, 1968.
91. Cohen JJ. Correction of metabolic alkalosis by the kidney after isometric expansion of extracellular fluid. *J Clin Invest* 47:1181, 1968.
92. Barton CH, Vaziri ND, Ness RI, et al. Cimetidine in the management of metabolic alkalosis induced by nasogastric drainage. *Arch Surg* 114:70, 1979.
93. Schwartz WB, Jenson RL, Relman AS. Acidification of the urine and increased ammonium excretion without change in acid-base equilibrium: Sodium reabsorption as a stimulus to the acidifying process. *J Clin Invest* 34:673, 1955.
94. Bleich HL, Tannen RL, Schwartz WB. The induction of metabolic alkalosis by correction of potassium deficiency. *J Clin Invest* 45:573, 1966.
95. Tannen RL, Bleich HL, Schwartz WB. The renal response to acid loads in metabolic alkalosis: An assessment of the mechanisms regulating acid excretion. *J Clin Invest* 45:562, 1966.
96. Leaf A, Schwartz WB, Relman AS. Oral administration of a potent carbonic anhydrase inhibitor ("Diamox"): I. Changes in electrolyte and acid-base balance. *N Engl J Med* 250:759, 1954.
97. Preisig PA, Toto RD, Alpern RJ. Carbonic anhydrase inhibitors. *Renal Physiol* 10:136, 1987.
98. Bear R, Goldstein M, Philipson M, et al. Effect of metabolic alkalosis on respiratory function in patients with chronic obstructive lung disease. *Can Med Assoc J* 117:900, 1977.
99. Miller PD, Berns AS. Acute metabolic alkalosis perpetuating hypercapnia: A role for acetazolamide in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 238:2400, 1977.
100. Bell ALL, Smith CN, Andrae E. Effects of the carbonic anhydrase inhibitor "6063" (Diamox) on respiration and electrolyte metabolism of patients with respiratory acidosis. *Am J Med* 18:536, 1955.
101. Dorris R, Olivia JV, Rodman T. Dichlorphenamide, a potent carbonic anhydrase inhibitor: Effect on alveolar ventilation, ventilation-perfusion relationships and diffusion in patients with chronic lung disease. *Am J Med* 36:79, 1964.
102. Abouna G, Veazey P, Terry D Jr. Intravenous infusion of hydrochloric acid for treatment of severe metabolic alkalosis. *Surgery* 75:194, 1974.
103. Knutsen OH. New method for administration of hydrochloric acid in metabolic alkalosis. *Lancet* 1:953, 1983.

104. Androgué JH, Brensilver J, Cohen JJ, Madias NE. Influence of steady-state alterations in acid-base equilibrium on the fate of administered bicarbonate in the dog. *J Clin Invest* 71:867, 1983.
105. Warren SE, Swerdlin ARH, Steinberg SM. Treatment of alkalosis with ammonium chloride: A case report. *Clin Pharmacol Ther* 25:624, 1979.
106. Bushinsky DA, Gennari FJ. Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. *Ann Intern Med* 89:632, 1978.
107. Hertz P, Richardson JA. Arginine-induced hyperkalemia in renal failure patients. *Arch Intern Med* 130:778, 1972.
108. Griffing GT, Cole AG, Aurecchia SA, et al. Amiloride in primary hyperaldosteronism. *Clin Pharmacol Ther* 31:56, 1982.
109. Swartz RD, Rubin JE, Brown RS, et al. Correction of postoperative metabolic alkalosis and renal failure by hemodialysis. *Ann Intern Med* 86:52, 1977.

Acidosis metabólica

19

Se recomienda leer la introducción a los trastornos ácido-básicos del Capítulo 17 antes de continuar con el presente capítulo. La acidosis metabólica es una alteración clínica en la que existe un pH arterial bajo (o una concentración plasmática alta de H^+), una reducción de la concentración plasmática de HCO_3^- y una hiperventilación compensatoria que provoca una disminución del P_{CO_2} . Una concentración plasmática baja de HCO_3^- no es diagnóstica de la acidosis metabólica, ya que puede producirse en la alcalosis respiratoria crónica mediante la compensación renal. Estos trastornos se distinguen con la medición del pH arterial. Además, una concentración plasmática de HCO_3^- de 10 meq/L o inferior indica una acidosis metabólica, ya que la compensación renal no puede provocar este grado de hipobicarbonatemia (véase Cap. 21).

FISIOPATOLOGÍA

Según la reacción del H^+ con el amortiguador extracelular principal, HCO_3^- .



De esta ecuación se deduce que existen dos maneras de producirse la acidosis metabólica: añadiendo hidrogeniones, o eliminando iones de HCO_3^- . Éste último procedimiento aumenta la concentración extracelular de H^+ impulsando la reacción de amortiguación hacia la izquierda.

Respuesta a una sobrecarga de ácido

La respuesta del organismo a un aumento de la concentración plasmática de H^+ consta de cuatro procesos (véanse Caps. 10 y 12): la amortiguación extracelular, la amortiguación intracelular y ósea, la compensación respiratoria y la excreción renal de la sobre-

carga de H^+ . Los tres primeros minimizan el aumento de la concentración de H^+ hasta que los riñones puedan restablecer el equilibrio ácido-básico mediante la eliminación del exceso de H^+ . Dada la importancia clínica de cada uno de estos procesos, serán comentados por separado.

Amortiguación extracelular. Por su alta concentración, el HCO_3^- es el amortiguador más importante en el líquido extracelular. La capacidad del HCO_3^- para impedir cambios notables en el pH arterial se puede apreciar si empleamos la Ley de acción de masas para expresar la relación entre H^+ , HCO_3^- y P_{CO_2} (véase pág. 308):

$$[H^+] = 24 \times \frac{P_{CO_2}}{[HCO_3^-]} \quad (19-2)$$

Si el P_{CO_2} normal es de 40 mm Hg y la concentración plasmática normal de HCO_3^- es de 24 meq/L (equivale a 24 mmol/L), entonces

$$\begin{aligned} [H^+] &= 24 \times \frac{40}{24} \\ &= 40 \text{ nanoeq/L} \quad (\text{pH} = 7,40) \end{aligned}$$

Supongamos que se han añadido 12 meq de H^+ a cada litro del líquido extracelular. A medida que el HCO_3^- amortigua estos hidrogeniones, cae la concentración plasmática de HCO_3^- de 24 a 12 meq/L. Suponiendo que el P_{CO_2} se mantenga constante,

$$\begin{aligned} [H^+] &= 24 \times \frac{40}{12} \\ &= 80 \text{ nanoeq/L} \quad (\text{pH} = 7,40) \end{aligned}$$

A pesar de haber añadido 12 meq (o 12 millones de nanoeq) de H^+ a cada litro, la concentración de H^+ libre se ha aumentado en tan sólo 40 nanoeq/L o 40×10^{-6} meq/L. Por lo tanto, más del 99,99% del H^+ añadido resultó capturado por HCO_3^- , impidiendo que subiera la concentración de H^+ por encima de 160 nanoeq/L (con un pH de 6,8) que es nivel de concentración máximo compatible con la vida.

Amortiguación intracelular y concentración plasmática de K^+ . Los hidrogeniones pueden entrar en las células y ser captados por los amortiguadores celulares y óseos, entre ellos, las proteínas, los fosfatos y el carbonato óseo:

Una media del 55% al 60% de una sobrecarga de ácido sería finalmente amortiguada mediante las células y los huesos, e incluso un porcentaje más alto en situaciones de acidemia grave o cuando las reservas extracelulares de HCO_3^- estén agotadas¹⁻³. Por lo tanto, los 12 meq de H^+ añadidos a cada litro de líquido extracelular no bajarán la concentración plasmática de HCO_3^- en 12 sino sólo en 5 meq, o incluso menos. Si la concentración plasmática de HCO_3^- está en 19 meq/L y el P_{CO_2} se mantiene a 40 mm Hg, entonces,

$$[\text{H}^+] = 24 \times \frac{40}{19}$$

$$= 51 \text{ nanoeq/L} \quad (\text{pH} = 7,29)$$

Por lo tanto, la participación celular y ósea en la amortiguación mejora el control de la concentración extracelular de H^+ , ya que, como mencionamos antes, en su ausencia la amortiguación de HCO_3^- resultaba en un pH más bajo (pH = 7,10).

El movimiento intracelular de los hidrogeniones durante la acidosis metabólica se asocia parcialmente con un movimiento extracelular de K^+ para que se mantenga la neutralidad eléctrica⁴⁻⁶. Este efecto induce una elevación variable de la concentración plasmática de K^+ , la cual es más destacable cuando la acidosis metabólica se debe a un exceso de ácidos no orgánicos, como en la insuficiencia renal o las diarreas⁵. En las diarreas, la concentración plasmática de K^+ está baja a causa de unas pérdidas digestivas concurrentes, aunque estaría aún más baja en ausencia de la acidemia⁵.

No se sabe con certeza por qué una caída de pH debida a una acidosis orgánica (como la cetoacidosis, la acidosis láctica o la provocada por la ingestión de ciertas sustancias) afecta tan poco la distribución de K^+ (véase la pág. 379)^{5,7,8}. La hipercalemia que suele existir en estos trastornos se debe principalmente a otros factores. En la cetoacidosis diabética y la hiperglucemia no cetósica, por ejemplo, la deficiencia de insulina y la hiperglucemia combinadas inducen a menudo una hipercalemia, a pesar de que existe un agotamiento grave de K^+ debido a las pérdidas urinarias y digestivas⁷⁻⁹. La terapia con insulina en esta situación provoca una caída rápida de la concentración plasmática de K^+ , lo que revela la situación real del equilibrio potásico. La acidosis láctica puede provocar la hipercalemia, en la cual los principales factores desencadenantes son el catabolismo tisular debido a la perfusión deficiente y la insuficiencia renal, y no así la acidemia.

Compensación respiratoria. La acidosis metabólica estimula a los quimiorreceptores que controlan la respiración, ya sean los centrales o los periféricos, lo que resulta en un aumento de la ventilación alveolar. La caída del P_{CO_2} que viene a continuación aumenta el pH hacia la normalidad. Este aumento de ventilación empieza al cabo de 1 a 2 horas y llega a su máximo al cabo de 12 a 24 horas¹⁰. Este aumento de ventilación afecta más al volumen corriente que a la frecuencia respiratoria y es capaz, durante una acidemia grave, de alcanzar los 30 L/min (lo normal es de 5 L/min a 6 L/min)¹¹. Este grado de hiperventilación (denominado respiración de Kussmaul) se observa durante la exploración física, y su presencia debe indicar al médico la posibilidad de una acidosis metabólica subyacente.

Los estudios en pacientes de acidosis metabólica sin patología subyacente, indican que el P_{CO_2} cae, en una media de 1,2 mm Hg por cada 1,0 meq/L que baje la concentración plasmática de HCO_3^- , hasta un P_{CO_2} mínimo de 10 a 15 mm Hg¹². Por ejemplo, suponemos que una sobrecarga de ácido baja la concentración plasmática de HCO_3^- a 9 meq/L. Esta disminución de 15 meq/L debe provocar una caída del P_{CO_2} de 18 mm Hg ($15 \times 1,2$), para estar a aproximadamente 22 mmHg ($pH = 7,23$). Por lo tanto, en una acidosis metabólica simple, con una concentración plasmática de HCO_3^- de 9 meq/L, el P_{CO_2} normal será de aproximadamente 22 mm Hg, y no 40 mm Hg.

Los valores de P_{CO_2} que se encuentran sustancialmente alejados de lo previsto representan trastornos ácido-básicos mixtos (Tabla 19-1). Por consiguiente, un P_{CO_2} «normal» de 40 mm Hg en esta situación indica una combinación de acidosis metabólica y respiratoria, la cual puede producirse en los pacientes de neumoopatía crónica. Por otro lado, un P_{CO_2} más bajo del 15 mm Hg previsto, sugiere una combinación de acidosis metabólica con alcalosis respiratoria, la cual se puede observar en la intoxicación por salicilato (véase más adelante).

La compensación respiratoria minimiza el grado de acidemia, pero este efecto protector, aparentemente, dura sólo unos días. Esta limitación se debe a que la caída del P_{CO_2} provoca directamente una reducción en la reabsorción renal de HCO_3^- , que resulta en pérdidas urinarias de HCO_3^- y más reducción de la concentración plasmática de HCO_3^- ¹³. Se piensa que este efecto refleja un aumento del pH celular de los túbulos renales inducido por la hipocapnia. Dicho aumento reduce la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- (véase la pág. 360).

El resultado final es que el pH arterial en la acidosis metabólica crónica será el mismo, surja o no surja la compensación respiratoria¹³. Como se muestra en el ejemplo expuesto en la Tabla 19-2, por ejemplo, el pH arterial es de 7,29 en la acidosis metabólica no compensada. La reducción compensatoria de 6 mm Hg del P_{CO_2} provoca la disminución de la concentración plasmática de HCO_3^- de 19 meq/L a 16 meq/L, lo que resulta en la vuelta del pH arterial a la misma cifra de 7,29. Afortunadamente, la acidosis metabólica grave suele ser de instauración aguda (la acidosis láctica, la cetoacidosis, las ingestiones) y, por lo tanto, la hipocapnia en esta situación sí que protege.

Excreción renal del hidrógeno. El metabolismo de una dieta normal de adulto genera unos 50 meq a 100 meq por día, los cuales tienen que excretarse en la orina para que se mantenga el equilibrio ácido-básico¹⁴. Este proceso se lleva a cabo en dos pasos: la reabsorción del HCO_3^- filtrado y la secreción de la carga diaria de ácido.

Tabla 19-1. Gasometría arterial en casos hipotéticos de trastornos ácido-básicos

| Estado ácido-básico | [HCO_3^-] plasmático, meq/L | P_{CO_2} , mm Hg | pH arterial |
|---|---------------------------------|--------------------|-------------|
| Normal | 24 | 40 | 7,40 |
| Acidosis metabólica pura | 9 | 22 | 7,23 |
| Acidosis metabólica y respiratoria combinada | 9 | 40 | 6,98 |
| Acidosis metabólica y alcalosis respiratoria combinadas | 9 | 15 | 7,40 |

Tabla 19-2. Gasometría arterial en casos hipotéticos de trastornos ácido-básicos

| Condiciones clínicas | pH arterial | [HCO ₃ ⁻] plasmático, meq/L | P _{CO₂} arterial, mm Hg |
|----------------------|-------------|--|---|
| Punto de partida | 7,40 | 24 | 40 |
| Acidosis metabólica | | | |
| Sin compensación | 7,29 | 19 | 40 |
| Con compensación | | | |
| Aguda | 7,37 | 19 | 34 |
| Crónica | 7,29 | 16 | 34 |

El HCO₃⁻ filtrado tiene que reabsorberse, ya que la pérdida urinaria de HCO₃⁻ significa un aumento de la carga ácida neta y una reducción en la concentración plasmática de HCO₃⁻. El 90% de la reabsorción de HCO₃⁻ surge en el túbulo proximal y el resto se reabsorbe en la rama ascendente gruesa y en la nefrona distal (véase Cap. 11).

La carga ácida alimentaria se excreta mediante la secreción de los iones H⁺ de las células tubulares al lumen. Estos hidrogeniones se unen a los amortiguadores urinarios o al NH₃¹⁵.



En general, se excretan de 10 meq a 40 meq de H⁺ en forma de acidez titulable y de 30 a 60 meq en forma de NH₄⁺. Estos procesos son necesarios para el mantenimiento del equilibrio ácido-básico, ya que la excreción de iones libres de H⁺ es extremadamente baja. Cuando la orina alcanza su pH mínimo de 4,50, por ejemplo, la concentración de H⁺ libre será de menos de 0,05 meq/L.

La rectificación de la acidosis metabólica, cuando no se contempla terapia con NaHCO₃, requiere la excreción renal del exceso de H⁺. Los riñones responden al incremento de la carga ácida con un aumento de la producción y la posterior excreción de NH₄⁺^{15,16}, lo cual se lleva a cabo mediante la acidosis extracelular, que resulta en una acidosis intracelular paralela (véase pág. 347)^{17,18}. La excreción de NH₄⁺ puede superar los 250 meq/día durante una acidemia grave^{19,20}.

En comparación, existe poca capacidad para el aumento de la acidez titulable, ya que la excreción de fosfato se mantiene relativamente constante¹⁵. La única excepción es la cetoacidosis diabética, en la que los aniones de cetona en la orina (especialmente el β-hidroxibutirato) pueden actuar como amortiguadores urinarios y, de esta manera, aumentar la excreción de acidez titulable en hasta 50 meq/día¹⁹. El resultado final es una excreción total de ácidos con una tasa máxima de 500 meq/día (cinco veces superior a la normal) en la acidosis metabólica grave^{19,20}.

Generación de la acidosis metabólica

Se puede comprender, por lo que hemos expuesto anteriormente, que la acidosis metabólica se induce mediante dos mecanismos fundamentales: una incapacidad renal de excretar la carga alimentaria de H^+ , o un aumento de H^+ procedente de una carga adicional o de pérdidas de HCO_3^- (Tabla 19-3). La excreción deficiente de H^+ provoca una acidosis de instauración lenta, ya que sólo parte de la carga diaria de 50 a 100 meq de H^+ no se excreta y va reteniéndose. En comparación, un aumento agudo de la carga ácida (como en la acidosis láctica) supera la capacidad excretora renal, lo que provoca una acidosis grave de *inicio rápido*.

Gap aniónico

El cálculo del *gap* aniónico suele ser útil en el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica (Tabla 19-4)²¹⁻²³. El *gap* aniónico equivale a la diferencia entre las concentraciones plasmáticas del catión más abundante (Na^+) y los aniones cuantificados más abundantes ($Cl^- + HCO_3^-$):

Tabla 19-3. Causas de la acidosis metabólica

Incapacidad de excreción de la sobrecarga alimentaria de hidrogeniones

A. Disminución de producción de NH_4^+

1. Insuficiencia renal^a
2. Hipoaldosteronismo (acidosis tubular renal tipo 4)^a

B. Disminución de la secreción de hidrogeniones

1. Acidosis tubular renal tipo 1 (distal)

Sobrecarga de hidrogeniones o pérdida de HCO_3^-

A. Acidosis láctica^a

B. Cetoacidosis^a

C. Ingestas

1. Salicilato
2. Metanol o formaldehído
3. Etilenglicol
4. Paraldehído
5. Azufre
6. Tolueno
7. Cloruro de amonio
8. Líquidos de sobrealimentación

D. Rabdomiólisis masiva

E. Pérdidas digestivas de HCO_3^-

1. Diarrea
2. Fistulas pancreáticas, biliares e intestinales
3. Ureterosigmoidostomía
4. Colestiramina

F. Pérdidas renales de HCO_3^-

1. Acidosis tubular renal tipo 2 (proximal)

^a Causas más frecuentes

Tabla 19-4. El hiato aniónico en las principales causas de la acidosis metabólica

Gap aniónico alto^a

- A. Acidosis láctica: lactato, D-lactato
- B. Cetoacidosis: β-hidroxibutirato
- C. Insuficiencia renal: sulfato, fosfato, urato, hipurato
- D. Ingestas
 1. Salicilato: cetonas, lactato, salicilato
 2. Metanol o formaldehído: formato
 3. Etilenglicol: glicolato, oxalato
 4. Paraldehído: aniones orgánicos
 5. Tolueno: hipurato (suele presentar un *gap* aniónico normal)
 6. Azufre: SO_4^{2-}
- E. Rabdomiólisis masiva

Gap aniónico normal (acidosis hiperclorémica)

- A. Pérdidas digestivas de HCO_3^-
 1. Diarrea
- B. Pérdidas renales de HCO_3^-
 1. Acidosis tubular renal tipo 2 (proximal)
- C. Disfunción renal
 1. Algunos casos de insuficiencia renal
 2. Hipoaldosteronismo (acidosis tubular renal tipo 4)
 3. Acidosis tubular renal tipo 1 (distal)
- D. Ingestas
 1. Cloruro de amonio
 2. Líquidos de sobrealimentación
- E. Algunos casos de cetoacidosis, especialmente a los que se les administra insulina

^a Las sustancias mencionadas tras los dos puntos representan los principales aniones retenidos en la acidosis de *gap* aniónico alto.

$$\text{Gap aniónico} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) \quad (19-5)$$

Los valores normales aproximados de estos iones son de 140 meq/L, 108 meq/L y 24 meq/L, respectivamente, lo que resulta en un *gap* aniónico de 5 meq/L a 11 meq/L. Éste es menor que los valores medidos en el pasado, ya que los analizadores automáticos modernos sacan concentraciones plasmáticas de Cl^- más altas²⁴. Por lo tanto, se tiene que interpretar el *gap* aniónico según el intervalo normal propio del mismo laboratorio.

La mayor parte de los aniones que faltan son las cargas negativas que llevan las proteínas plasmáticas. Quedan fuera del cálculo algunos cationes (K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+}) y algunos aniones (fosfatos, sulfatos y aniones orgánicos), los cuales tienden a contrarrestarse. Por lo tanto, el valor normal del *gap* aniónico se tiene que ajustar hacia abajo durante la hipoalbuminemia; una rectificación de aproximadamente, 2,5 meq/L por cada 1 mg/dl que disminuya la concentración plasmática del albúmina²².

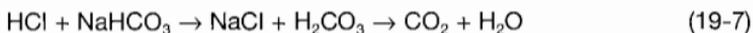
Los factores que afectan al *gap* aniónico pueden ser comprendidos mejor cuando se reescribe la ecuación (19-5) de la manera siguiente. El *gap* aniónico equivale no sólo a la

diferencia entre los cationes y los aniones cuantificados, sino que también equivale a la diferencia entre los aniones y cationes no cuantificados:

$$\text{Gap aniónico} = \text{aniones no cuantificados} - \text{cationes no cuantificados} \quad (19-6)$$

Por lo tanto, un aumento del *gap* aniónico puede producirse por una caída de los cationes no cuantificados (hipocalcemia, hipocalcemia o hipomagnesemia, en la que el cambio es de tan sólo 1 a 3 meq/L) o, lo que es más importante, por un aumento de los aniones no cuantificados. Esto ocurre por una concentración plasmática de albúmina alta (como en la hemoconcentración inducida por una deshidratación) o por la acumulación de una gama de aniones diferentes.

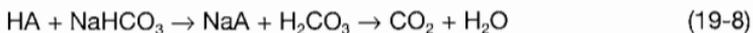
Estos cambios son los que ocurren en las acidosis metabólicas en las que hay una amortiguación rápida del exceso de H^+ por HCO_3^- . Cuando el ácido es HCl, entonces



En esta situación, existe una sustitución miliequivalente-por-miliequivalente del HCO_3^- gastado por Cl^- ; por lo tanto, el *gap* aniónico no cambia, ya que la suma de ($[\text{Cl}^-] + \text{HCO}_3^-$) se mantiene constante. Esta alteración se denomina *acidosis hiperclorémica*, por el aumento concomitante de la concentración plasmática de Cl^- .

Las pérdidas digestivas o renales de NaHCO_3 producen, indirectamente, el mismo resultado. En esta situación, los riñones retienen NaCl en un intento de conservar el volumen extracelular, lo que provoca un intercambio neto de HCO_3^- por Cl^- .

En comparación, si el H^+ se acumula con cualquier anión que no sea Cl^- , el HCO_3^- extracelular se ve reemplazado por un anión no cuantificado (A^-):



La acumulación de A^- que viene a continuación provoca una elevación del *gap* aniónico. En esta situación, el diagnóstico de la enfermedad desencadenante se logra habitualmente mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas de creatinina, glucosa y lactato o mediante la comprobación de la presencia de cetonas o compuestos tóxicos (especialmente los salicilatos, metanol o etilenglicol) en el plasma (Tabla 19-4).

Como ejemplo de este enfoque, exponemos este caso clínico:

Caso clínico 19-1. Un hombre de 27 años de edad con una diabetes mellitus tipo 1, dejó de tomar su insulina e ingresó en el hospital en un estado semicomatoso. Se recibieron del laboratorio estos resultados analíticos:

| | | | |
|----------------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|
| [Na ⁺] plasmático | = 140 meq/L | pH arterial | = 7,10 |
| [K ⁺] | = 7,0 meq/L | P _{CO₂} | = 20 mm Hg |
| [Cl ⁻] | = 105 meq/L | [Glucosa] | = 800 mg/dl |
| [HCO ₃ ⁻] | = 6 meq/L | Cetonas plasmáticas | = 4+ |
| <i>Gap</i> aniónico | = 29 meq/L | | |

Comentario. Tanto el aumento del *gap* aniónico, como la hiperglucemia y la cetonemia indican el diagnóstico de cetoacidosis diabética. Obsérvese que el *gap* aniónico de aproximadamente 18 meq/L (de 11 a 29) equivale a la caída de la concentración plasmática de cetonas plasmáticas HCO_3^- (de 24 meq/L a 6 meq/L).

A pesar de la utilidad de un *gap* aniónico alto en el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica, no es siempre fácil identificar el anión no cuantificado que está en exceso²²⁻²⁵, especialmente cuando existe un aumento limitado en el *gap* aniónico (hasta 20 meq/L); en esta situación, el diagnóstico acertado podría no ser evidente, ya que podrían no existir cetonas, lactato, fracaso renal, ni ingestiones. Sin embargo, cuando el *gap* aniónico es de más de 25 meq/L, generalmente se presentará uno de estos trastornos.

Otra dificultad potencial es que la distinción entre acidosis de *gap* aniónico normal y acidosis de *gap* aniónico elevado no es siempre definitiva. Normalmente los pacientes con diarrea tienden a desarrollar una acidosis de *gap* aniónico normal, a causa de la pérdida digestiva de HCO_3^- . Si la pérdida de líquido es importante, habrá hemoconcentración (que provocaría una hiperalbuminemia), acidosis láctica (por la perfusión deficiente) e hiperfosfatemia (por un movimiento extracelular de fosfato inducido por la acidemia). Todas ellas combinadas elevan el *gap* aniónico²⁶. Esta acidosis mixta de *gap* aniónico normal y alto, se puede detectar mediante la comparación de los cambios (Δ) del *gap* aniónico a los cambios (Δ) en la concentración plasmática de HCO_3^- .

Δ Gap aniónico / Δ concentración plasmática de HCO_3^- . Además del hiato aniónico, la relación entre la elevación del *gap* aniónico y la caída de la concentración plasmática de HCO_3^- , puede resultar útil para el diagnóstico. La utilidad de este parámetro precisa una estimación exacta del *gap* aniónico, que a su vez requiere conocer con certeza el valor normal del mismo, si no existen determinaciones previas en este paciente. Ya hemos comentado que el valor normal de 8 meq/L²⁴ tiene que ajustarse hacia abajo en los pacientes con hipoalbuminemia, con una rectificación de 2,5 meq/L restadas del *gap* aniónico por cada reducción de 1 g/dl de la concentración plasmática de albúmina²².

No rectificar de esta forma resultará en un *gap* aniónico infravalorado. Supongamos, por ejemplo, que el *gap* aniónico es de 15 meq/L en un paciente con una concentración plasmática de albúmina de 2 g/dl. La Δ *gap* aniónico sería de 7 meq/L, siendo el valor normal del *gap* aniónico de 8 meq/L; sin embargo, la rectificación para la hipoalbuminemia cambiaría el valor normal del *gap* aniónico a aproximadamente 3 meq/L [$8 - (2,5 \times 2)$], resultando en un Δ *gap* aniónico más alto, de 12 meq/L. A pesar de que la ecuación (19-8) parece implicar que hay una relación 1:1 entre el aumento del *gap* aniónico y la disminución de la concentración plasmática de HCO_3^- , esto normalmente no es así. Como hemos comentado antes, más del 50% del exceso de H^+ es amortiguado por las células y no por el HCO_3^- . Por el contrario, la mayor parte del exceso de aniones se queda en el líquido extracelular, ya que su distribución es pH dependiente. El líquido extracelular tiene un pH ligeramente más alto (y una concentración de H^+ más baja) que las células, lo que impulsa esta reacción hacia la izquierda:



siendo BHB^- , los aniones de β -hidroxibutirato⁻ y siendo HBHB , el ácido β -hidroxibutirico no disociado. El resultado final es de una concentración extracelular más alta en rela-

ción con las células de β -hidroxibutirato⁻ el cual tiene menos capacidad para entrar en las células, ya que los aniones atraviesan la bicapa de lípidos de las membranas celulares con más dificultad.

Como consecuencia, *la elevación del gap aniónico supera normalmente la caída de la concentración plasmática de HCO_3^-* , en la acidosis láctica, por ejemplo, la relación Δ/Δ tiene una media de unos 1,6:1²⁷. Hay que subrayar el hecho de que la amortiguación celular y ósea tarda horas en completarse. Por lo tanto, la relación se acerca al 1:1 con la acidosis láctica muy aguda (como las crisis convulsivas o el agotamiento físico), ya que no deja tiempo para que arranquen los mecanismos no extracelulares de amortiguación.

A pesar de que los mismos principios son aplicables en la cetoacidosis, en ésta la relación suele estar más cercana al 1:1, ya que la *pérdida de aniones de cetoácidos en la orina* (que reduce el *gap* aniónico) tiende a contrarrestar la amortiguación intracelular de H^+ ²⁷⁻³⁰. La capacidad renal es aparentemente un factor determinante en el aumento del *gap* aniónico en la cetoacidosis. En los pacientes que tienen una velocidad de filtración glomerular relativamente normal, la carga de cetoácidos filtrada sobrepasa la capacidad de reabsorción tubular³¹. Consecuentemente, excretan una cantidad importante de cetoácidos en la orina*, la cual minimiza la elevación de su *gap* aniónico y, por tanto, su relación Δ/Δ ^{28,30}. En comparación, el *gap* aniónico será más alto en los que tienen las funciones renales perjudicadas, habitualmente a causa de la nefropatía subyacente o de la deshidratación inducida por la diuresis osmótica (véase Cap. 25)^{28,30}. La pérdida urinaria de aniones en la acidosis láctica es mucho menos destacada, ya que está asociada con una hipoperfusión tisular marcada que reduce mucho la diuresis o incluso provoca la anuria.

La pérdida urinaria de cetoácidos explica además por qué surge típicamente una *acidosis de hiato aniónico normal durante el tratamiento de la cetoacidosis*^{28,30}. En el caso clínico previo, existe una elevación de 20 meq/L en el *gap* aniónico y una caída casi equivalente en la concentración plasmática de HCO_3^- . Tras la administración de insulina, estos aniones de cetoácido se metabolizarán en HCO_3^- (véase más adelante). Por lo tanto, el *gap* aniónico se normalizará, pero la concentración plasmática de HCO_3^- subirá en 8 meq/L y no en 20 meq/L, ya que la *mayor parte del HCO_3^- que se genera se gastará en la restauración de los amortiguadores celulares*. Durante este período, la concentración plasmática de HCO_3^- será de 14 meq/L y el pH estará ácido todavía, pero no habrá un exceso de aniones no cuantificados (es decir, que el paciente tendrá una acidosis de *gap* aniónico normal). La acidemia en esta situación se debe a dos factores: los cetoácidos ya producidos y la excreción de los aniones de cetoácidos, los cuales se habrían convertido de nuevo en HCO_3^- tras la administración de insulina; por lo tanto, su pérdida equivale fisiológicamente a una pérdida de HCO_3^- .

Además de estos acontecimientos que ocurren durante el tratamiento, algunos pacientes con cetoacidosis excretan cetonas en la orina con tanta eficiencia, que el *gap*

* Sólo los cetoácidos excretados en forma de sales de Na^+ o K^+ bajarán la relación Δ/Δ . Tanto el β -hidroxibutirato como el acetoacetato se pueden excretar como ácidos intactos o en forma de sales de NH_4^+ . En esta situación, se pierde el H^+ junto con los aniones, resultando en la rectificación tanto del hiato aniónico alto como de la caída de la concentración plasmática de HCO_3^- .

aniónico es relativamente normal incluso antes del empezar el tratamiento^{29,30}. La misma secuencia de acontecimientos ocurre, además, en dos situaciones clínicas en las que la hiperproducción de ácidos orgánicos está asociada con un *gap* aniónico normal: en la acidosis D-láctica y en la exposición al tolueno (esnifadores de pegamento). El isómero normal en los humanos, L-lactato, se reabsorbe en el túbulo proximal mediante el cotransportador Na⁺-L-lactato de la membrana luminal. Este transportador es estereoespecífico y no fija el D-lactato, el cual se produce en exceso en los pacientes con síndrome del intestino corto (véase más adelante). Por consiguiente, el D-lactato se excreta rápidamente en la orina, bajando el *gap* aniónico hacia la normalidad. Sin embargo, la acidosis se mantiene porque sigue la retención de H⁺.

La pérdida de aniones es incluso más rápida con la ingestión de tolueno, la cual provoca una hiperproducción de ácido hipúrico³². Los riñones tanto filtran como secretan el hipurato, lo que hace que prácticamente todo el hipurato que llega al riñón entre al lumen tubular y se excrete, ya que hay poca reabsorción de hipurato. El resultado final es que muchos de estos pacientes se presentan con un *gap* aniónico normal y, por lo tanto, se confunde con la acidosis tubular renal³².

Resumen. La relación Δ/Δ está normalmente entre 1 y 2 en los pacientes de acidosis metabólica con *gap* aniónico alto. Un valor por debajo de 1:1 sugiere una *combinación de acidosis de gap aniónico alto y de gap aniónico normal*, lo que puede suceder cuando la hemoconcentración y la acidosis láctica se sobreañaden a una diarrea severa²⁶. Por otro lado, un valor mayor de 2:1 sugiere una caída de la concentración plasmática de HCO₃⁻ menor de la esperada a causa de una alcalosis metabólica concurrente. Obsérvese este caso clínico:

Caso clínico 19-2. Una señora de 55 años de edad, la cual se encontraba bien anteriormente, es ingresada con una dolencia de vómitos severos de cinco días de duración. La exploración física reveló una hipotensión ortostática, taquicardia y turgencia cutánea reducida. Sus resultados analíticos fueron:

| | | | | | |
|----------------------------------|---|-----------|-----------------------------|---|-----------|
| [Na ⁺] plasmático | = | 140 meq/L | pH arterial | = | 7,23 |
| [K ⁺] | = | 3,4 meq/L | P _{CO₂} | = | 22 mm Hg |
| [Cl ⁻] | = | 77 meq/L | Cetonas plasmáticas | = | trazos |
| [HCO ₃ ⁻] | = | 9 meq/L | [Creatinina] | = | 2,1 mg/dl |
| <i>Gap</i> aniónico | = | 54 meq/L | | | |

Comentario. La paciente tiene un acidosis metabólica de *gap* aniónico alto. La acidosis láctica es más probable por los hallazgos de la exploración física y por la falta de cetonuria significativa, insuficiencia renal o historia de ingestión. Sin embargo, el *gap* aniónico de 54 meq/L es muy elevado (45 meq/L por encima de lo normal), mientras la reducción de la concentración plasmática de HCO₃⁻ es mucho menor (15 meq/L, con un valor de 9 meq/L), lo que da lugar a una relación Δ/Δ de 3:1. Esta disparidad se puede justificar por los vómitos que provocan una alcalosis metabólica concomitante que eleva la concentración plasmática de HCO₃⁻ sin afectar al *gap* aniónico. La prueba definitiva para confirmar este diagnóstico fue la evaluación de su respuesta a la hidratación. A medida que se res-

tauró la perfusión tisular y empezó el metabolismo del exceso de lactato a HCO_3^- (véase más adelante), subió la concentración plasmática de HCO_3^- de 9 meq/L a 37 meq/L y el pH se volvió alcalémico. Por lo tanto, la elevación de 45 meq/L del *gap* aniónico estaba asociada en realidad con una caída de la concentración plasmática de HCO_3^- de 28 meq/L, lo que resultaría en una relación típica de acidosis láctica de 1,7:1²⁷.

Gap aniónico en la insuficiencia renal. Para comprender mejor los cambios de *gap* aniónico que se producen con la insuficiencia renal, es importante repasar la manera en que se manejan normalmente los ácidos. La carga alimentaria de ácido se debe principalmente a la generación de H_2SO_4 del metabolismo de los aminoácidos que contienen azufre^{14,33,34}. Este ácido es amortiguado rápidamente por el HCO_3^- y otros amortiguadores, lo que resulta en la formación de Na_2SO_4 :



Para que se mantenga el estado estacionario es necesaria la excreción urinaria, tanto de los 2 H^+ , como la del SO_4^{2-} . Como ya hemos comentado, la excreción de H^+ en forma de NH_4^+ es principalmente una función tubular. En comparación, la excreción de SO_4^{2-} está determinada por la diferencia entre la filtración y algún grado de reabsorción. En general, las nefropatías progresivas perjudican a la vez la velocidad de filtración glomerular y las funciones tubulares, causando la retención tanto del H^+ como del SO_4^{2-} , la cual produce una acidosis metabólica de *gap* aniónico alto^{35,36}. (Otros aniones retenidos en la insuficiencia renal como los fosfatos, los uratos y el hipurato³⁷.)

Sin embargo, los cambios son diferentes cuando la función tubular está muy deteriorada. En esta situación, tanto la secreción de H^+ como la reabsorción de SO_4^{2-} se ven perjudicadas, y, por lo tanto, se mantiene la excreción de SO_4^{2-} (en forma de Na_2SO_4) en niveles casi normales. Se evita el agotamiento de Na^+ mediante un aumento equivalente de la reabsorción de NaCl . El resultado final es la retención de H^+ y de Cl^- , la conservación del equilibrio de SO_4^{2-} , y una acidosis metabólica de *gap* aniónico normal^{35,36}.

Gap aniónico en otros trastornos. Algunos otros trastornos provocan cambios menores en el *gap* aniónico²¹⁻²³. La hiperglucemia no cetósica, por ejemplo, provoca un *gap* aniónico alto, con o sin una acidosis metabólica leve, a causa de la liberación de fosfato y, posiblemente, de otros aniones celulares⁹.

La alcalosis metabólica suele estar acompañada de una elevación de aniones no cuantificados^{22,38} a causa de tres factores: (1) un aumento de la concentración plasmática de albúmina debido a la deshidratación (2) un aumento de las cargas negativas en cada molécula de albúmina, ya que el pH está más alejado del punto isoeléctrico de la albúmina, de aproximadamente 5,4 y (3) un aumento apropiado de la producción de lactato, inducido por la alcalemia, en un intento de bajar el pH. Una reducción de los cationes no cuantificados puede producir un *gap* aniónico alto, aunque este efecto, en general, no tiene importancia, ya que la hipocalcemia, la hipocalcemia o la hipomagnesemia elevan el *gap* aniónico en tan sólo unos miliequivalentes por litro.

Existen situaciones en las que se encuentra un *gap* aniónico reducido. Según la ecuación (19-6), una caída de los aniones no cuantificados (principalmente la hipoalbu-

minemia), o un aumento de cationes no cuantificados³⁹ induciría este fenómeno. Este aumento de los cationes no cuantificados surge con la hipercalcemia, la hipermagnesemia, la intoxicación grave por litio o en algunos casos de mieloma múltiple en los que se produce una paraproteína IgG catiónica^{22,40,41}.

En casos poco frecuentes se presenta un *gap* aniónico negativo⁴². Generalmente, esto se debe a un defecto analítico que ocurre con las muestras con un nivel alto de Na⁺ (a niveles por encima de 170 meq/L, los resultados del sodio tienden a ser infravalorados por los laboratorios), a una hiperlipidemia (en la que la difracción de luz en el método calorimétrico resulta en una supervaloración de la concentración plasmática de Cl⁻, que en ocasiones puede superar los 200 meq/L) o a una intoxicación por bromuro^{20,42,43}. Esta última la pueden sufrir los pacientes que toman bromuro de piridostigmina para tratar una miastenia grave; y no los que toman Bromo-Seltzer, que ya no contiene bromuro⁴². Varios de los métodos analíticos para la determinación de cloruro tienen más afinidad al bromuro y, por lo tanto, cada meq de bromuro cuenta por dos de cloruro, lo que resulta en una supervaloración de la concentración plasmática de Cl⁻ y un *gap* aniónico bajo o incluso negativo.

Gap aniónico urinario. En algunos casos de acidosis metabólica de *gap* aniónico normal, el cálculo del *gap* aniónico urinario puede resultar de rentabilidad diagnóstica^{44,45}. Los iones principales que se cuantifican en la orina son el Na⁺, el K⁺ y el Cl⁻; de este modo, el *gap* aniónico urinario equivale a

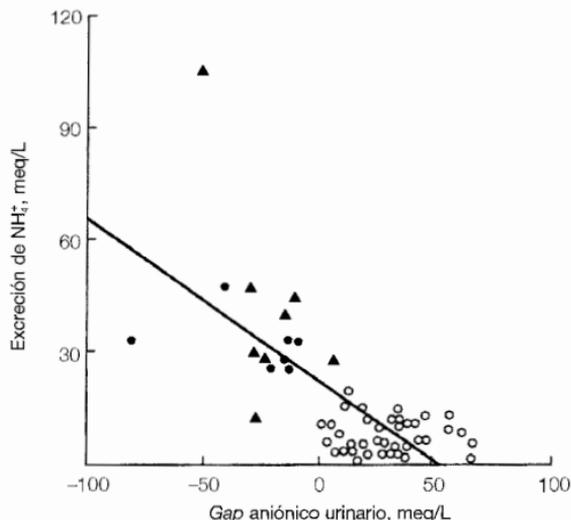
$$\text{Gap aniónico urinario} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - [\text{Cl}^-] \quad (19-9)$$

$$\text{Gap aniónico urinario} = \text{aniones no cuantificados} - \text{cationes no cuantificados} \quad (19-10)$$

En individuos normales que excretan entre 20 y 40 meq de NH₄⁺ por litro (siendo el NH₄⁺ el catión no cuantificado principal de la orina), el *gap* aniónico urinario es de valor positivo o cercano a cero^{44,46}. Sin embargo, en la acidosis metabólica, la excreción de NH₄⁺ (y la de Cl⁻ para mantener la neutralidad eléctrica), debe aumentarse marcadamente si el mecanismo de acidificación renal está intacto, produciendo valores de -20 meq/L a más de -50 meq/L; el valor negativo en esta situación se debe a que la excreción de Cl⁻ supera a la de Na⁺ y la de K⁺ juntas. En comparación, la acidemia de la insuficiencia renal y la acidosis tubular renal tipo 1 y 4 se deben principalmente a la excreción deficiente de H⁺ y NH₄⁺ y, en estos casos, el *gap* aniónico urinario se mantiene positivo (Fig. 19-1)⁴⁴. De esta manera, se puede llegar a un diagnóstico acertado mediante la determinación del *gap* aniónico urinario conjuntamente con el pH urinario y la concentración plasmática de K⁺ (véase más adelante «Acidosis tubular renal»).

Se puede demostrar la utilidad potencial del *gap* aniónico urinario con un ejemplo sencillo. La hipocalemia estimula la producción celular de NH₃ mediante el efecto de una acidosis intracelular inducida por el desplazamiento transcelular de K⁺ hacia fuera y de H⁺ hacia dentro de las células (véase pág. 356)⁴⁷. La difusión de parte de este NH₃ a la orina impulsa la ecuación (19-4) hacia la derecha y, por lo tanto, reduce la concentración plasmática de H⁺ y aumenta el pH urinario. De esta manera, un paciente con diarrea e hipocalemia puede desarrollar una acidosis metabólica y, por el efecto del NH₃, un aumento del pH urinario semejante al de la acidosis tubular renal de tipo 1. Calcular el

Figura 19-1. Relación entre el *gap* aniónico urinario y la excreción de NH_4^+ en individuos normales, tomando cloruro de amonio (círculos cerrados), en pacientes con acidosis metabólica debida a una diarrea (triángulos cerrados) y en pacientes con una acidificación urinaria deficiente debida a una acidosis tubular renal tipo 1 o tipo 4 (círculos abiertos). El *gap* aniónico urinario tiene un valor positivo en el último grupo, lo cual indica un defecto en la excreción de NH_4^+ . (Tomado de Battle DC, Hizon M, Cohen E, et al. *N Engl J Med* 318:594,1988. Utilizado con autorización del *New England Journal of Medicine*.)



gap aniónico urinario en esta situación establecería el diagnóstico acertado, ya que éste sería positivo en la acidosis tubular renal y apropiadamente negativo en la diarrea, al no existir una deficiencia en la excreción renal de NH_4^+ en este trastorno⁴⁴.

Existen dos condiciones en las que no se debe utilizar el *gap* aniónico urinario. En primer lugar, las acidosis de *gap* aniónico alto, como la cetoacidosis, en la que la excreción de aniones de cetoácido no cuantificados contrarresta el efecto de NH_4^+ ^{44,45}. Por consiguiente, el *gap* aniónico urinario puede ser positivo a pesar de un aumento apropiado de la excreción de NH_4^+ . En segundo lugar, la deshidratación con avidez a la retención del Na^+ (concentración urinaria de $\text{Na}^+ < 25$ meq/L)⁴⁴. La disminución de la concentración luminal de Na^+ entregado a la nefrona distal perjudica la acidificación distal, provocando una acidosis tubular renal tipo 1 reversible, aunque el desencadenante fuera una diarrea. Visto desde el prisma del *gap* aniónico urinario, el aumento concurrente de la reabsorción de Cl^- impide la excreción de NH_4Cl y el desarrollo de un *gap* aniónico urinario negativo.

La disminución de la excreción de ácido que sucede en la deshidratación desempeña un papel importante en la generación de la acidosis metabólica que se observa con la diarrea grave o persistente⁴⁵. El líquido diarreico puede llevar tanto como 50 meq/L de base. Si las funciones renales fueran normales, sin embargo, se podría limitar la caída de la concentración plasmática de HCO_3^- mediante un aumento de la excreción de NH_4^+ , que puede alcanzar de 150 meq a 200 meq/día. La deshidratación concurrente perjudica esta respuesta de adaptación, lo que empeora la acidosis.

Gap osmolal urinario. Cuando el *gap* aniónico urinario es positivo y no queda claro si esto se debe a un aumento de la excreción de aniones no cuantificados, la concentración urinaria de amonio se puede calcular mediante el *gap* osmolal urinario^{32,45}. Para hacer este cálculo se necesita determinar la osmolalidad urinaria y la concentración uri-

naría del potasio y del nitrógeno de urea, y de la glucosa en caso de que las tiras reactivas den positivo. Se calcula la osmolalidad urinaria mediante

$$\text{Osmolalidad urinaria calculada} = 2 \times ([\text{Na}^+ + \text{K}^+]) + \frac{[\text{nitrógeno de urea}]}{2,8} + \frac{[\text{glucosa}]}{18}$$

Se multiplica por dos para incluir los aniones que acompañan al sodio y el potasio, mientras los divisores 2,8 y 18 son para convertir las unidades de mg/dl, de uso más frecuente, a mmol/L o mosmol/Kg.

El hiato entre la osmolalidad cuantificada y la calculada tiene que representar principalmente las sales de amonio. Este cálculo no se ve afectado por los aniones no cuantificados (como el β -hidroxibutirato), ya que estos aniones están representados por los cationes de Na^+ , K^+ y amonio correspondientes. Supongamos, por ejemplo, que existe una diferencia de 100 mosmol/kg entre la osmolalidad urinaria cuantificada y la calculada; en esta situación la excreción de amonio representaría aproximadamente la mitad de esta cifra (a causa de los aniones que la acompañan), o 50 meq/L, lo cual es un nivel apropiado en la acidosis metabólica⁴⁶.

Una condición en la que el *gap* urinario no sería certero es cuando se excretan cantidades importantes de ácido intacto (no disociado), como ocurre frecuentemente con el ácido β -hidroxibutírico durante la cetoacidosis. En esta situación, es posible que el hiato osmolal se deba al ácido β -hidroxibutírico más que a las sales de amonio. Este error, sin embargo, suele ser pequeño, ya que el ácido β -hidroxibutírico se excreta principalmente en forma de aniones de cetoácido debido al pKa relativamente bajo (4,7) de este ácido. En un estudio minucioso de los pacientes con cetoacidosis diabética, la concentración de ácido β -hidroxibutírico no disociado estaba a 4 meq/L, mientras la concentración de los aniones de cetoácidos era más de seis veces mayor¹⁹. Además, el diagnóstico de la cetoacidosis habitualmente no representa ninguna dificultad y se establece fácilmente mediante la historia clínica y las pruebas analíticas rutinarias y no requiere el cálculo del *gap* urinario aniónico ni osmolal.

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

En esta Sección repasaremos la patogenia, la etiología y el diagnóstico de los distintos trastornos que pueden provocar la acidosis metabólica. Incluiremos además algunos aspectos específicos de la terapia, aunque los principios generales del tratamiento de la acidosis metabólica se van a comentar más adelante en el presente capítulo.

Acidosis láctica

El ácido láctico proviene del metabolismo del ácido pirúvico; el lactato deshidrogenasa cataliza esta reacción, en la cual la NADH se convierte en NAD^+ (nicotinamida adenina dinucleótido en forma reducida y oxidada, respectivamente) (Fig. 19-2). Los individuos normales producen de 15 mmol/Kg a 20 mmol/Kg de ácido láctico al día, que se gene-

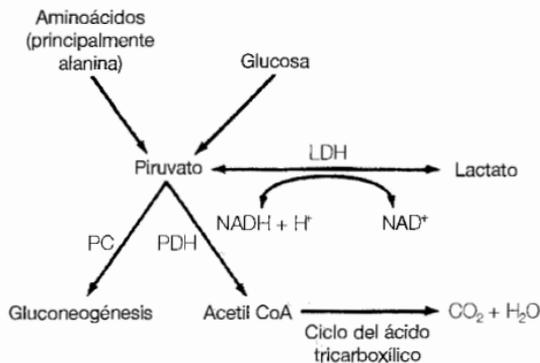
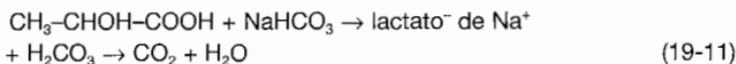


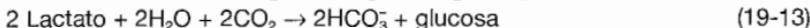
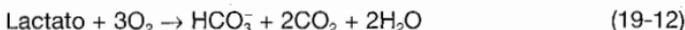
Figura 19-2. Vías principales del metabolismo del piruvato y del lactato. LDH es el lactato deshidrogenasa, PDH es piruvato deshidrogenasa, PC es el piruvato carboxilasa y NADH y NAD⁺ son las nicotinamida-adenina dinucleótidos, reducida y oxidada, respectivamente.

ra en su mayoría a partir de la glucosa, mediante la vía de la glucólisis o de la desaminación de la alanina^{49,50}.

El ácido láctico se amortigua rápidamente, en parte por el HCO₃⁻ extracelular, produciendo lactato:



El lactato se metaboliza otra vez en piruvato en el hígado y, en menor grado, en el riñón, y luego se convierte en H₂O y CO₂ (el 80 %, catalizado parcialmente por el piruvato deshidrogenasa), o en glucosa (el 20 % catalizado parcialmente por el piruvato carboxilasa (Fig. 19-2). Ambos procesos resultan en *la regeneración del HCO₃⁻* perdido en la amortiguación inicial del ácido láctico:



Estas reacciones precisan la entrada del piruvato en la mitocondria y un metabolismo oxidativo normal. En comparación, el piruvato se convierte preferentemente en lactato en el citosol, cuando existen alteraciones mitocondriales o una reducción grave de la perfusión tisular.

La concentración plasmática normal de lactato es de 0,5 meq/L a 1,5 meq/L. Se considera que existe una acidosis láctica cuando su concentración plasmática supera los a 5 meq/L en un paciente con acidemia.

Etiología y patogénesis. La acumulación de un exceso de lactato surge cuando existe una producción aumentada y/o una utilización disminuida⁴⁹⁻⁵². Tres mecanismos pueden provocar un aumento en la producción de lactato: un aumento de la producción de piruvato, una disminución de la utilización del mismo o, lo que es más frecuente, una alteración de oxidorreducción celular en la que preferentemente el piruvato se convierte en lactato (Tabla 19-5)^{49,50}. En la glucólisis, se genera NADH, el cual se vuelve a oxidar en las mitocondrias a NAD⁺. Cuando la oxidación se encuentra alterada, el NADH se acumula provocando más conversión piruvato-lactato (Fig. 19-2). En esta situación, el agotamiento del

Tabla 19-5. Etiología de la acidosis láctica

Producción aumentada de lactato**A. Producción aumentada de piruvato**

1. Defectos enzimáticos de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis (como en la glucogenosis)
2. Alcalosis respiratoria, que incluye la intoxicación por salicilato^{49,54}
3. Feocromocitoma^{55,56}

B. Utilización deficiente del piruvato

1. Actividad deficiente del piruvato deshidrogenasa o del piruvato carboxilasa
 - a. Congénita⁵⁷
 - b. Un posible papel en la diabetes y el síndrome de Reye^{58,59}

C. Alteraciones en el estado celular de oxidorreducción que favorecen la conversión del piruvato en lactato**1. Índice metabólico aumentado**

- a. Crisis de Gran mal⁶⁰
- b. Ejercicio físico extremo^{61,62}
- c. Trituración hipotérmica
- d. Asma severa

2. Suministro de oxígeno deficiente

- a. Shock
- b. Parada cardíaca
- c. Edema pulmonar agudo⁵⁸
- d. Intoxicación por monóxido de carbono (↑ ↓ captación de O₂ por la hemoglobina)⁶⁵
- e. Hipoxemia importante (< 25 a 30 mm Hg)⁶⁶
- f. Feocromocitoma^{65,66}

3. Utilización deficiente de oxígeno

- a. Intoxicación por cianuro (metabolismo oxidativo deficiente), provocado por envenenamiento por cianuro o por la inhalación, durante los incendios, de vapores procedentes de la descomposición termal de materiales que contienen nitrógeno, como la lana, la seda y el poliuretano⁶⁸
- b. Disfunción mitocondrial iatrogénica debida a la administración de zidovudina o estavudina⁶⁹⁻⁷²

D. Acidosis D-láctica⁷³⁻⁷⁶**Disminución primaria de la utilización de lactato**

- A. Hipoperfusión y acidemia marcada^{51,52,77}
- B. Alcoholismo⁷⁸
- C. Hepatopatías⁴⁹

Por mecanismos desconocidos

- A. Neoplasia maligna
- B. Diabetes⁴⁹, incluyendo la administración de metformina^{83,84} en ausencia de hipoxia tisular
- C. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁸⁵
- D. Hipoglucemia⁴⁹
- E. Idiopática

trifosfato de adenosina (ATP) provocará una vasodilatación, que resultará en una mayor reducción de la tensión arterial. El ATP normalmente cierra los canales de K^+ ATP dependientes. Por lo tanto, el agotamiento de ATP en la acidosis láctica abre estos canales de K^+ , provocando sucesivamente el movimiento extracelular de K^+ , la hiperpolarización de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos y la disminución del movimiento intracelular de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} voltaje dependientes⁸⁶. La caída de la concentración intracelular de Ca^{2+} produce la relajación de las células musculares lisas de los vasos y una reducción en la resistencia vascular sistémica.

En ciertos trastornos, el papel principal de la hiperproducción de lactato es evidente. Por ejemplo, la concentración plasmática de lactato puede alcanzar de forma transitoria los 15 meq/L durante una crisis de Gran mal⁶⁰, y puede alcanzar de 20 meq/L a 25 meq/L durante el ejercicio físico extremo, cayendo el pH hasta 6,8^{61,87}. Los estudios de estos pacientes demostraron una recuperación rápida del equilibrio ácido-básico, con un ritmo de utilización de lactato de hasta 320 meq/hora⁴⁹.

Esta capacidad de cambiar el ritmo del metabolismo de lactato sugiere que la *utilización disminuida* puede desempeñar un papel en los trastornos en los que la hiperproducción de lactato no es tan rápida. En el *shock*, por ejemplo, la perfusión comprometida al hígado y la acidosis intracelular asociada combinadas pueden disminuir significativamente el metabolismo hepático del lactato^{51,52,88}. La importancia de estos acontecimientos se ve reforzada por los experimentos en animales normales, en los que la infusión de ácido láctico ha provocado un aumento en su metabolismo hepático y ha disminuido el pH extracelular con relativa dificultad^{51,52}.

La mayoría de los casos de acidosis láctica se debe a una hipoperfusión tisular marcada durante un *shock*, o una parada cardiorrespiratoria^{49,50,89}. El pronóstico es malo si no se restaura la perfusión tisular enseguida.

La relación entre la *diabetes mellitus* y la acidosis láctica es menos clara, ya que la acidosis láctica en muchos de los casos era provocada en el pasado por la fenformina, y actualmente lo es por la metformina^{83,84}. No obstante, se puede encontrar una acidosis láctica moderada en los pacientes con cetoacidosis diabética^{49,90}. La forma en que esto sucede no está del todo clara, aunque se piensa que la deshidratación desempeña un papel posiblemente importante. Puede que sea de utilidad clínica la documentación sobre una posible acidosis láctica concurrente, ya que el mismo defecto de oxidorreducción en esta situación puede convertir el acetoacetato en β -hidroxibutirato. Sólo el acetoacetato da positivo en las tabletas de nitroprusiato o en las tiras reactivas que se usan para la detección de cetonas, por tanto se puede obtener reacciones falsonegativas cuando se produce preferentemente el β -hidroxibutirato y dificulta el diagnóstico de cetoacidosis⁹⁰.

La patogenia de la acidosis láctica asociada con la neoplasia *maligna* tampoco es evidente⁷⁹⁻⁸². Se ha sugerido como posible causa un metabolismo preferentemente anaeróbico en las agregaciones densas de células tumorales y/o la sustitución del parénquima hepático por metástasis, pero la acidosis láctica también surge con masas tumorales pequeñas^{79,81}. También se ha sugerido que las células tumorales producen lactato directamente, aunque esto no justifica la escasa frecuencia de la acidosis láctica inducida por tumores. La pérdida de la masa tumoral, independientemente del mecanismo (quimioterapia, radioterapia o cirugía), rectifica la acidosis^{79,81,82}.

El *alcoholismo* también está asociado con una acidosis láctica leve⁷⁸. En esta condi-

ción, la producción de lactato es habitualmente normal, pero su utilización hepática está reducida a causa de una neoglucogénesis hepática deficiente. La acidosis láctica generalmente no supera los 3 meq/L en esta situación, aunque la ingestión de alcohol puede aumentar la gravedad de otros trastornos asociados con la hiperproducción del lactato.

En raras ocasiones, hay pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en los que la acidosis láctica está asociada con las disfunciones mitocondriales inducidas por fármacos independientemente de las infecciones o la hipotensión. Se ha descrito esta conexión en los pacientes con miopatía inducida por zidovudina, en la que existe una concentración plasmática alta de creatina quinasa y una astenia muscular proximal⁶¹, y con la esteatosis hepática y la insuficiencia hepática inducidas por zidovudina o estavudina^{69,70}. Ésta última complicación puede que sea, en algunos pacientes, a causa de una carencia concurrente de riboflavina, la cual es una precursora de varios cofactores necesarios para la producción energética en la mitocondria. En varios pacientes, la acidosis láctica inducida por nucleósidos se revierte mediante el tratamiento con riboflavina^{71,72}. Además, una acidosis láctica aparentemente idiopática puede suceder en ausencia del tratamiento de zidovudina⁶⁵.

Acidosis D-láctica. Esta peculiar forma de acidosis láctica ocurre en los pacientes con una derivación yeyunoileal o, con menos frecuencia, con la resección del intestino delgado u otras causas del síndrome del intestino corto. En esta situación, la glucosa y el almidón se metabolizan en el colon en ácido D-láctico, el cual se absorbe en la circulación sistémica⁷³⁻⁷⁶. La acidemia que viene a continuación persiste, ya que el L-lactato deshidrogenasa que cataliza la conversión del L-lactato (la forma fisiológica) en piruvato, no reconoce el D-lactato.

Dos factores participan en la hiperproducción de D-lactato en este trastorno⁷⁴. En primer lugar, hay una proliferación de anaerobios grampositivos, como los lactobacilos, que tienen una gran capacidad de producir D-lactato. En segundo lugar, en circunstancias normales no llegan al colon más que cantidades relativamente pequeñas de glucosa y almidón, a causa de la absorción extensiva del intestino delgado. Sin embargo, hay una entrega importante de estos sustratos al colon cuando el intestino delgado está desviado, extirpado o enfermo.

Los pacientes con este trastorno acuden esporádicamente con acidosis metabólica (generalmente tras comidas ricas en hidratos de carbono), y con alteraciones neurológicas características, tales como confusión, ataxia cerebelosa, habla confusa y amnesia⁷³⁻⁷⁵. Puede que se quejen de sentirse o parecer bebidos sin ingestión de etanol. No queda claro si estos síntomas se deben al D-lactato o a una toxina que se absorba conjuntamente con el D-lactato.

Los hallazgos neurológicos clásicos junto con la acidosis metabólica y un historial de patologías intestinales sugieren con fuerza la acidosis D-láctica. Establecer el diagnóstico requiere una prueba enzimática especial en la que se emplea la enzima D-lactato deshidrogenasa, y se mide la NADH generada, a medida que el lactato se convierte en piruvato⁷³⁻⁷⁵. En comparación, la prueba enzimática normal emplea la enzima L-lactato deshidrogenasa y no detecta el D-lactato. El D-lactato puede provocar otra confusión: el D-lactato filtrado se *excreta rápidamente* en la orina, ya que el cotransportador Na⁺-lactato de la membrana luminal no fija el D-lactato y, por lo tanto, no aumenta su reabsorción en el túbulo proximal. Por consiguiente, los pacientes que padecen este trastorno pueden tener un

gap aniónico normal o menor de lo que se esperaría por su nivel reducido de HCO_3^- plasmático.

La terapia de la acidosis D-láctica se compone de la administración aguda de bicarbonato sódico para rectificar la acidemia y el tratamiento antibiótico (como metronidazol, neomicina o vancomicina), para reducir el número de las bacterias productoras de D-lactato⁷⁴⁻⁷⁶. Una dieta baja en hidratos de carbono (o el consumo de polímeros de almidón en vez de azúcares simples) es útil también, por la reducción de hidratos de carbono traspasados al colon.

Diagnóstico. Aunque la demostración de una concentración plasmática alta de lactato es suficiente para llegar al diagnóstico, normalmente existen muchos indicios que lo sugieren en la historia clínica, la exploración física, los resultados analíticos y la reacción terapéutica. Entre estos indicios figuran un *gap* aniónico alto; la presencia de alguno de los trastornos que provocan la acidosis láctica; miembros fríos y húmedos e hipotensión en el caso de que exista *shock*; una producción persistente de ácido revelado por la incapacidad del HCO_3^- administrado de elevar la concentración plasmática de HCO_3^- .

Hay que sospechar una acidosis orgánica (principalmente la acidosis láctica y la cetoacidosis), cuando la rectificación de la causa subyacente (tal como la restauración del volumen en un *shock* hipovolémico), produce una *elevación espontánea de la concentración plasmática de HCO_3^-* . Esto ocurre porque el metabolismo de los aniones orgánicos, en este caso el lactato, resulta en la regeneración del HCO_3^- [ecuaciones (19-12) y (19-13)].

Tratamiento. La rectificación de la causa subyacente es el objetivo primario de la terapia de la acidosis láctica. Corregir una insuficiencia circulatoria, por ejemplo, reduciría la producción de lactato y permitiría el metabolismo del exceso de lactato en HCO_3^- . (Esta regeneración espontánea de HCO_3^- no se produce en la acidosis por D-lactato, ya que éste no se puede metabolizar.)

Ha habido mucha controversia sobre el papel de la administración de NaHCO_3 en la terapia de la acidosis láctica⁹². Los que están a favor argumentan que la subida del pH arterial mejora la perfusión tisular mediante la reversión de la vasodilatación y la contractilidad cardíaca alterada inducidas por la acidemia y disminuye el riesgo de arritmias graves (véase «Síntomas» más adelante)^{50,93}. Estas posibles ventajas tienen que sopesarse con los riesgos potenciales, entre ellos la hiperhidratación, la hipernatremia (una solución de 5% de NaHCO_3 lleva casi 900 meq de Na^+ por litro) y una alcalosis metabólica de rebote después de restablecer la hemodinámica⁹⁴. Además, la acidosis metabólica puede desempeñar un papel parcialmente protector, minimizando el daño tisular inducido por la hipoperfusión durante la isquemia⁹⁵.

Además, los estudios tanto en animales de experimentación^{88,96,97} como en humanos^{80,97,98} sugieren que la terapia con HCO_3^- puede que no sea eficaz, *provocando tan sólo una elevación transitoria de la concentración plasmática de HCO_3^- y, posiblemente, empeore la acidosis intracelular*^{88,99,100}. La presunta falta de eficacia de la terapia con álcali, aparentemente se debe, en parte, a un *aumento concomitante de la producción neta de ácido láctico* (lo que provoca un mayor aumento del *gap* aniónico)^{88,96}.

Esta reacción imprevista del metabolismo del lactato a la terapia con álcali se puede explicar por una generación persistente de CO_2 , procedente tanto de la actividad metabóli-

ca celular (inclusive la fibrilación de células miocárdicas durante la parada cardíaca)⁹⁹, como de la amortiguación del exceso de H^+ mediante el HCO_3^- administrado [ecuación (19-1)]^{88,101}. Este CO_2 se acumula en los tejidos, ya que el flujo sanguíneo pulmonar está reducido a causa del estado de *shock*¹⁰²⁻¹⁰⁴. La hipercapnia local que viene a continuación empeora la acidosis intracelular, lo que provoca un descenso en la utilización hepática de lactato y una contractilidad alterada de las células cardíacas^{82,96,99,101}. Este último efecto puede provocar un gasto cardíaco bajo, lo cual fomentará aún más la producción del ácido láctico*.

Hay que hacer hincapié en el hecho de que esta acumulación de CO_2 puede *no ser detectada en la sangre arterial*^{103,104}. La sangre, a medida que va entrando a la circulación pulmonar, es depurada del CO_2 , resultando en un P_{CO_2} arterial relativamente normal. Sin embargo, la eliminación total del CO_2 es disminuida por el flujo pulmonar deficiente que está asociado a la insuficiencia circulatoria grave y a la parada cardíaca. Por consiguiente, el P_{CO_2} a nivel tisular puede elevarse de forma importante, lo que se puede detectar en la *sangre venosa mixta*. En un estudio de los pacientes a los que se les está realizando la reanimación cardiopulmonar, la media del pH y del P_{CO_2} fueron de 7,42 mm Hg y 32 mm Hg, respectivamente, mientras los valores venosos mixtos fueron de 7,14 mm Hg y 74 mm Hg¹⁰³. Este problema se ve parcialmente exacerbado con el tratamiento con $NaHCO_3$, porque la amortiguación de hidrogeniones por HCO_3^- provocará un incremento en la generación de CO_2 ^{103,104}.

Para resumir, estos hallazgos hacen que actualmente no quede claro cuál es la terapia óptima para la acidosis láctica. Algunos especialistas han llegado a la conclusión de que la administración de $NaHCO_3$ no está indicada⁹⁷, especialmente durante una parada cardíaca¹⁰⁰. Sin embargo, la mayoría de los especialistas dan una pequeña cantidad de $NaHCO_3$ para mantener el pH por encima de 7,1, ya que una acidemia más grave deterioraría las funciones cardiovasculares. Es imprescindible vigilar atentamente al paciente, incluyendo la determinación del pH venoso mixto y central, para minimizar los efectos secundarios que pueda provocar la administración de $NaHCO_3$.

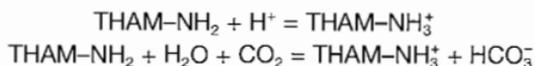
Existen tres alternativas a la terapia con HCO_3^- en fase experimental. Una de ellas es la administración de Na_2CO_3 como fuente de base: la amortiguación del exceso de H^+ por este compuesto generará HCO_3^- , y no CO_2 , y de esta manera minimizará la tendencia a exacerbar la acidosis intracelular^{86,101}. Sin embargo, este fármaco no ha sido eficaz durante la parada cardíaca en los animales de experimentación^{99,100}. A pesar de lograr una elevación del pH extracelular, no hay mejoría en el descenso progresivo del pH de las células miocárdicas debido a la producción persistente de CO_2 a causa de la fibrilación celular.

La segunda alternativa es la administración de dicloroacetato (DCA). Este compuesto estimula la actividad del piruvato deshidrogenasa, lo que minimiza la producción de lactato mediante la oxidación del piruvato a CO_2 y H_2O (Fig. 19-2). A pesar de los indicios de efectos beneficiosos en los modelos de experimentación de acidosis láctica, un estudio comparativo en humanos demostró que el DCA provoca una elevación mínima

* La acumulación aumentada de lactato tras la administración de HCO_3^- puede perjudicar las funciones cardíacas mediante un segundo mecanismo. Los pacientes a los que se realiza una reanimación cardiopulmonar prolongada, suelen sufrir una reducción de la concentración plasmática de Ca^{++} ionizado de hasta 50%, un cambio que tiene la capacidad de perjudicar la contractilidad cardíaca directamente¹⁰³. Sin embargo, la concentración plasmática total de Ca^{++} se mantiene normal, lo que indica que existe un aumento de la fijación de Ca^{++} . Este efecto es proporcional al grado de acidemia y puede que represente una fijación del Ca^{++} por parte del lactato.

de la concentración plasmática de HCO_3^- y del pH arterial, pero no mejora ni la hemodinámica sistémica ni el índice de mortalidad¹⁰⁶.

La tercera opción es la trometamina (THAM). El THAM es un aminoalcohol inerte que amortigua los ácidos y el CO_2 mediante su grupo amino ($-\text{NH}_2$) por medio de las siguientes reacciones:



El THAM protonado se excreta en la orina, a una tasa levemente superior a la depuración de creatinina, junto con cloruro o bicarbonato. Por lo tanto, el THAM complementa la capacidad amortiguadora de la sangre sin que se genere CO_2 , pero es menos eficiente en los pacientes con insuficiencia renal. Se le han encontrado efectos tóxicos tales como la hipercalcemia, la hipoglucemia y la hipoventilación; ésta última puede que sea provocada por el THAM mediante la elevación rápida del pH y el descenso de CO_2 en el sistema nervioso central.

Las experiencias clínicas publicadas sobre el THAM son limitadas, a pesar de que se ha empleado este fármaco para tratar la acidemia severa debida a infecciones, hipercapnia, cetoacidosis diabética, acidosis tubular renal, gastroenteritis e intoxicaciones por fármacos¹⁰⁷. Su eficacia clínica en relación a la del NaHCO_3 en la terapia de la acidosis metabólica no ha sido probada todavía, ni tampoco su inocuidad.

Estos hallazgos confirman la importancia principal del tratamiento del trastorno subyacente. Los pacientes mueren por la isquemia más que por la acidosis en sí misma.

Cetoacidosis

La bioquímica de la cetoacidosis se expone detalladamente en el Capítulo 25. En resumen, los ácidos grasos libres se convierten en el hígado bien en triglicéridos, bien en CO_2 y H_2O o bien en los cetoácidos acetoacético y β -hidroxibutírico. Existen dos factores necesarios para que la hiperproducción de cetoácidos provoque una acidosis metabólica: (1) un aumento de la entrega de ácidos grasos al hígado a causa de una tasa alta de lipólisis, y (2) un reajuste de los hepatocitos para que los ácidos grasos libres se conviertan preferentemente en cetoácidos y no en triglicéridos¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Tanto la actividad deficiente de la insulina como la secreción aumentada de glucagón (debida parcialmente a la carencia de insulina), participan en estos cambios: la carencia de insulina aumenta la lipólisis, y el exceso de glucagón incrementa de forma indirecta la entrada de las acetil CoA grasas a las mitocondrias hepáticas, en las que se convierten en cetonas¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Etiología. La diabetes mellitus no controlada es la causa más frecuente de la cetoacidosis. Siempre existe una hiperglucemia en esta situación, con una concentración plasmática de glucosa que habitualmente supera los 400 mg/dl.

Ayuno. El ayuno también puede provocar la cetosis, ya que existe un entorno hormonal favorable (deficiencia de insulina y exceso de glucagón) por la falta de aporte alimentario de hidratos de carbono. En comparación con la cetoacidosis potencialmente severa que puede ocurrir en la diabetes no controlada, la cetoacidosis por ayuno no supera los 10 meq/L. Este tope de la producción de cetonas puede que refleje la capa-

cidad de la cetonemia para estimular la secreción de insulina, la cual limitará finalmente la disponibilidad de los ácidos grasos libres^{111,112}.

Cetoacidosis alcohólica. La combinación de la ingestión de alcohol con una dieta insuficiente constituye otra causa de la cetoacidosis¹¹³⁻¹¹⁵. La falta de hidratos de carbono junto con la inhibición de la neoglucogénesis inducida por el alcohol⁴⁹ producen en la secreción de insulina y glucagón los cambios hormonales necesarios. Además, el etanol estimula directamente la lipólisis, lo que aumenta el suministro de ácidos grasos libres¹¹⁶.

El resultado final puede ser una acidosis relativamente severa que suele proceder de otros factores además de la cetoacidosis^{115,117}. La deshidratación concurrente puede aumentar la producción de ácido láctico, y parte del etanol mismo se metaboliza en ácido acético.

Estos pacientes puede que presenten un trastorno ácido-básico mixto¹¹⁵:

- Los vómitos que suelen padecer estos pacientes pueden provocar una alcalosis metabólica. Es posible que tengan un pH arterial relativamente normal y, en este caso, sólo el *gap* aniónico alto indicaría la presencia de cetoacidosis.
- Los pacientes con una hepatopatía crónica subyacente pueden tener una alcalosis respiratoria crónica (véase Cap. 21).
- Las pérdidas urinarias de aniones de cetoácido pueden resultar en un *gap* aniónico relativamente normal para el grado de la caída de la concentración plasmática de HCO_3^- (véase «*Gap* aniónico» más arriba).

Otros. El aumento de la producción de cetoácidos puede que participe en el desarrollo de varias acidemias orgánicas congénitas (como la acidemia metilmalónica y la isovalericoacidemia)^{118,119}, y la acidemia por intoxicación con salicilato²². El mecanismo mediante el cual se incrementa la producción de cetonas en estos trastornos no se conoce en su totalidad.

Diagnóstico. Se debe sospechar cetoacidosis alcohólica en un paciente con un historial de abuso de alcohol que tenga una acidosis metabólica inexplicada de *gap* aniónico alto, con una concentración plasmática de glucosa normal o con un aumento leve. El *gap* osmolal —que equivale a la diferencia entre la osmolalidad plasmática cuantificada y la calculada (véase pág. 607)— también tiende a aumentar a causa de la acumulación de glicerol (procedente del catabolismo lipídico), de acetona y, posiblemente, de etanol¹²⁰. No obstante, el *gap* osmolal no es de rentabilidad diagnóstica, ya que éste también se encuentra alto en los trastornos que provocan una acidosis de *gap* aniónico alto, como la intoxicación por metanol o etilenglicol (véase más adelante)¹²¹.

Para establecer el diagnóstico de cetoacidosis, es preciso demostrar la cetonemia. Para eso generalmente se emplea el nitroprusiato (Acetest) en tabletas o en tiras reactivas. Una reacción de 4+ con suero diluido 1:1 apunta fuertemente a la cetoacidosis. Sin embargo, el nitroprusiato reacciona con el acetoacetato y la acetona (que provienen de la descarboxilación del ácido acetoacético), pero no con el β -hidroxibutirato⁹⁰. Éste último procede de la reducción del radical β -aldehído del acetoacetato, mediante una reacción que utiliza NADH. El β -hidroxibutirato constituye hasta el 75 % de las cetonas en la circulación en la cetoacidosis diabética, pero esta cifra puede alcanzar el 90 % cuando

los niveles de NADH son elevados por una acidosis láctica⁹⁰ o una cetoacidosis alcohólica concurrentes (en la cetoacidosis alcohólica la NADH se genera mediante la oxidación del etanol en ácido acético)¹¹³.

En estas situaciones, la prueba del nitroprusiato puede infravalorar la magnitud de la cetonemia y la cetonuria. La conciencia clínica de la posibilidad de cetoacidosis es fundamental, ya que la prueba para la determinación del β -hidroxibutirato no está disponible en la mayoría de los hospitales. Para soslayar este problema se pueden añadir unas gotas de peróxido de hidrógeno a la muestra de orina. Esto convierte, de forma no enzimática, el β -hidroxibutirato en acetoacetato, el cual ya puede ser detectado por el nitroprusiato¹²².

Otra dificultad diagnóstica surge en los pacientes que toman fármacos sulfhidrúlicos, especialmente el captopril, el cual se emplea de forma generalizada para tratar la nefropatía diabética y la hipertensión en los pacientes diabéticos. Estos fármacos pueden reaccionar con el reactivo nitroprusiato dando un resultado falso positivo en la prueba de cetonas¹²³. Por lo tanto, una prueba de nitroprusiato positiva, en sangre u orina, no es fiable en los pacientes que toman captopril. En esta situación, el diagnóstico de cetoacidosis diabética tiene que basarse en el cuadro clínico (una acidosis metabólica de *gap* aniónico alto en un paciente diabético no controlado que no tiene otra causa), o en la cuantificación directa del β -hidroxibutirato sanguíneo.

Tratamiento. La insulina, a pesar de ser la piedra angular de la terapia de la cetoacidosis diabética, es peligrosa si se administra en pacientes con cetoacidosis por alcoholismo o ayuno, donde el nivel basal de la concentración plasmática de glucosa puede que sea bajo. En estas condiciones, la administración de solución salina y glucosa aumentará la secreción endógena de insulina, disminuirá la del glucagón, normalizará el metabolismo de los ácidos grasos y rectificará la deshidratación que pueda existir.

El papel de la terapia con HCO_3^- en la cetoacidosis es igual de incierto que en la acidosis láctica. La mayoría de los pacientes no consiguen ningún beneficio del álcali exógeno, ya que el metabolismo rápido de estos aniones de cetoácidos en HCO_3^- inducido por la insulina, rectificará, por lo menos en parte, la acidemia^{30,124,125}. Sin embargo, existen dos situaciones en las que la terapia con HCO_3^- puede resultar útil: durante una acidemia grave (pH arterial de < 7,00 a 7,10), y cuando el *gap* aniónico es relativamente normal debido a la excreción urinaria de los cetoácidos^{30,93}. En esta última condición, la generación de HCO_3^- a partir del metabolismo de los aniones orgánicos es reducida al mínimo y, por lo tanto, la restauración del equilibrio ácido-básico sería más lenta en ausencia de la terapia con álcali, y precisaría la excreción renal del exceso de ácido en forma de NH_4^+ ³⁰.

La hipofosfatemia es una complicación frecuente del tratamiento de la cetoacidosis, ya que la actividad insulínica aumentada fomenta el movimiento intracelular del fosfato. Sin embargo, la administración de fosfato no es necesaria, a no ser que la hipofosfatemia sea marcada. La hipofosfatemia grave, si la hay, puede estar asociada con complicaciones potencialmente mortales, como la disfunción cardíaca¹²⁶.

Insuficiencia renal

La acidosis metabólica es una complicación frecuente de las nefropatías avanzadas, a causa de la incapacidad renal para excretar la carga alimentaria diaria de ácido^{35,36,127}. La acidemia en estos casos no suele ser importante. A pesar de ello, la terapia con álcali puede que tenga varios efectos útiles.

Patogénesis. La insuficiencia renal puede afectar a todos los parámetros implicados en la excreción neta de ácido. Tras la reducción inicial de la velocidad de filtración glomerular (VFG), el equilibrio de hidrógeno se mantiene mediante un aumento de la excreción de amonio por nefrona operativa¹²⁷⁻¹³⁰. Sin embargo, la excreción total de amonio empieza a descender cuando la VFG está por debajo de 40 a 50 ml/min (Fig. 19-3)^{130,131}. El resultado final es el desarrollo de la acidosis metabólica a causa de una *incapacidad de excretar toda la carga diaria de H⁺*^{35,36,130}.

Tanto la disminución de la acidez titulable (principalmente en forma de fosfato) como la reducción de la reabsorción de HCO₃⁻ pueden contribuir al descenso de la excreción de ácido. Al principio de la insuficiencia renal, se mantiene la excreción de fosfato, debido en parte a un hiperparatiroidismo secundario asociado (véase pág. 202). Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal avanzada, la excreción neta de fosfato se ve disminuida a causa de una absorción insuficiente de fosfato, ya sea por las restricciones alimentarias o por la administración por vía oral de quelantes de fosfato, como el carbonato cálcico, para impedir la hiperfosfatemia¹³⁰.

El papel que desempeña la alteración de la reabsorción de HCO₃⁻ no está claro¹²⁷; la necesidad de excretar más Na⁺ por nefrona operativa para mantener el equilibrio de Na⁺, puede provocar un modesto incremento en la excreción de HCO₃⁻^{130,132,133}. Este defecto, no obstante, no parece que desempeñe un papel importante en la mayoría de los pacientes^{133,134}.

El descenso de la excreción total de amonio durante la insuficiencia renal no representa en sí mismo una alteración tubular. La excreción de amonio en relación con la VFG total (para compensar la reducción en la masa renal funcional), es de tres a cuatro veces la cantidad normal, lo cual es semejante al máximo que se puede lograr en los individuos normales tras una sobrecarga de ácido^{127,129}. Esto indica que la reducción en la excreción total de amonio *refleja el número limitado de nefronas operativas*, ya que existe una producción máxima de amonio¹²⁹.

A medida que el paciente se acerca a la insuficiencia renal terminal, normalmente, aunque no siempre, cae la concentración plasmática de HCO₃⁻, y se estabiliza al nivel de 12 meq/L a 20 meq/L^{35,36,130,135}. A pesar de que sigue la retención de H⁺, se impide una caída adicional de la concentración plasmática de HCO₃⁻, principalmente mediante la amortiguación por los tampones óseos^{135,136}. Este proceso se manifiesta parcialmente a través de la liberación de Ca²⁺ de los huesos y de su posterior excreción en la orina. Este balance negativo de calcio se puede revertir con la administración de álcali¹³⁵; de no ser así, la pérdida prolongada de calcio puede provocar osteopenia¹³⁶.

Una concentración plasmática de HCO₃⁻ de menos que 10 meq/L a 12 meq/L indica normalmente un trastorno sobreañadido, como el hipoaldosteronismo (en el que destaca la hipercalemia se produce (véase Cap. 28), u otra causa de acidosis, como la que ocurre con la diarrea. Esta última produce un descenso importante del pH, ya que los

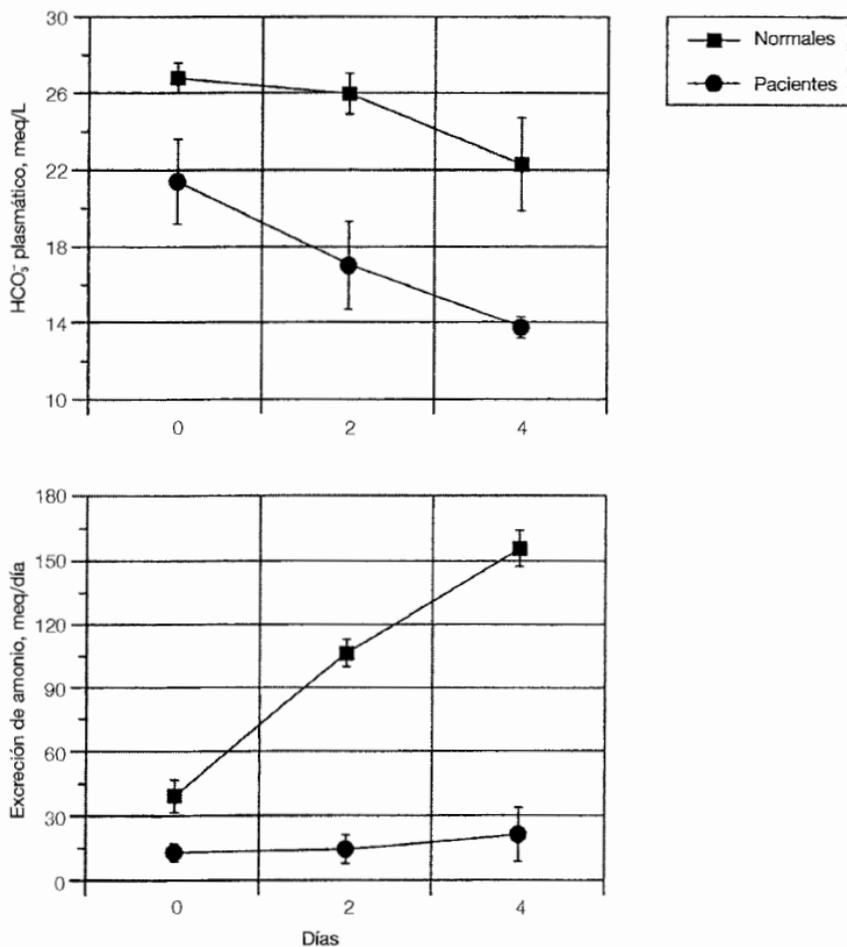


Figura 19-3. Efectos de una sobrecarga ácida alimentaria sobre la concentración plasmática de HCO_3^- y la excreción urinaria de NH_4^+ en individuos normales (cuadrados) y pacientes con insuficiencia renal crónica (círculos). Los individuos normales aumentan la excreción de NH_4^+ cuatro veces, lo cual limita la disminución de la concentración plasmática de HCO_3^- a pocos meq/L. Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen una excreción basal baja de NH_4^+ (a pesar de padecer una acidosis metabólica leve) y no manifiestan ningún incremento tras la sobrecarga de ácido. (Datos utilizados con autorización de Welbourne T, Weber M, Bank N, *J Clin Invest* 51:1852, 1972.)

pacientes con insuficiencia renal no tienen la capacidad para aumentar la excreción urinaria de ácido para compensar la sobrecarga de H^+ asociada con la diarrea.

Tratamiento. El tratamiento con NaHCO_3 no se empleaba antes para rectificar una acidosis metabólica asintomática en los adultos con insuficiencia renal. El hecho de que el descenso de la concentración plasmática de HCO_3^- tenga un límite, junto con la compensación

respiratoria, hacen que se mantenga el pH arterial cerca de 7,30, el cual no es un nivel peligroso. Además, elevar el pH mientras existe una hipocalcemia puede provocar una tetania, y la carga de Na^+ asociada con el HCO_3^- puede resultar en una hiperhidratación. Consecuentemente, las indicaciones terapéuticas principales del NaHCO_3 incluyen: un descenso de la concentración plasmática de HCO_3^- por debajo de 12 meq/L, síntomas como la disnea y la hipercalemia persistente, ya que la elevación del pH impulsaría el movimiento intracelular del K^+ y la acidemia en niños, la cual puede comprometer su crecimiento¹³⁷.

En adultos en los que el crecimiento no supone un problema, existen al menos tres posibles indicaciones en las que el tratamiento, incluso de las acidosis metabólicas leves, es imprescindible en los pacientes con insuficiencia renal¹³⁸:

- Minimizar la amortiguación ósea del exceso de iones H^+ puede impedir la pérdida ósea de calcio, lo cual puede obstruir o retrasar la osteopenia^{135,136}. La rectificación de la acidosis puede impedir la progresión de las osteopatías inducidas por el hiperparatiroidismo, mediante la disminución del estímulo del hiperparatiroidismo secundario¹³⁸.
- La acidosis metabólica puede fomentar el catabolismo de los músculos esqueléticos y puede disminuir la síntesis de albúmina¹⁴¹⁻¹⁴⁵. La rectificación de la acidemia es capaz de revertir estos efectos^{146,147}. El aumento de la liberación de cortisol y el descenso de la liberación del factor I de crecimiento análogo a insulina (IGF-I), aparentemente provocan una situación de catabolismo, pérdida de peso y astenia muscular^{143,144}. Estos problemas se ven empeorados por la dieta baja en proteínas que se prescribe para retrasar la progresión de la insuficiencia renal (véase pág. 48)¹⁴².
- El aumento por adaptación de la producción de NH_3 por nefrona puede resultar en la activación local del complemento, y en un daño tubulointersticial¹⁴⁸. La prevención de este proceso mediante el tratamiento por álcali protege los riñones y retrasa la progresión de la enfermedad subyacente¹⁴⁸.

Todavía no se han hecho estudios concluyentes sobre el tratamiento de la acidosis metabólica en humanos con insuficiencia renal crónica. Sin embargo, algunos especialistas son partidarios de adelantar el empleo del tratamiento con álcali en esta situación, especialmente en vistas de que el NaHCO_3 se excreta mejor (tal vez por la reabsorción deficiente de HCO_3^-) y, por lo tanto, es menos probable que produzca una hiperhidratación que la que produciría una cantidad equivalente de NaCl ¹⁴⁹.

Si se administra la terapia con álcali, el NaHCO_3 sería el tratamiento de elección, y hay que evitar el citrato sódico (aunque el citrato se metaboliza rápidamente en HCO_3^-). El citrato es capaz de aumentar drásticamente la absorción pasiva de aluminio, con una posible intoxicación por aluminio en los pacientes con insuficiencia renal que toman hidróxido de aluminio para controlar la hiperfosfatemia (véase pág. 205)^{150,151}. Se piensa que dos factores pueden estar implicados en este efecto: (1) el citrato se une al aluminio formando un complejo no disociable pero soluble que se absorbe con facilidad, y (2) el citrato fija el Ca^{2+} en el lumen del intestino, reduciendo la concentración de Ca^{2+} libre, lo cual aumenta la permeabilidad de las zonas de oclusión¹⁵⁰.

Ingestas

Salicilatos. La aspirina (ácido acetilsalicílico) se convierte rápidamente en el organismo en ácido salicílico. A pesar de que no existe una correlación absoluta entre la concentración plasmática de salicilato y los síntomas, la mayoría de los pacientes padecen signos de intoxicación cuando su nivel plasmático supera los 40 a 50 mg/dl (el intervalo terapéutico es de 20 a 35 mg/dl)¹⁵⁶. Los primeros síntomas incluyen tinnitus, vértigo, náuseas, vómitos y diarrea; las intoxicaciones más importantes pueden provocar alteraciones mentales, coma, edema pulmonar no cardíaco y el fallecimiento. Se puede llegar a la sobredosis letal tras la ingestión de 10 a 30 g en los adultos y con tan sólo 3 g en los niños. Sólo mediante la determinación de la concentración plasmática de salicilato se puede establecer el diagnóstico con certeza.

A medida que aumenta la sobredosis de aspirina, aumenta también el riesgo de toxicidad a causa de la saturación de los mecanismos protectores¹⁵⁷. A niveles terapéuticos, el 90% del salicilato está ligado a las proteínas y, por lo tanto, restringido al espacio vascular; más tarde, el fármaco es glicinado parcialmente en el hígado en ácido salicílico, el cual es menos tóxico y se excreta en la orina con más rapidez que el salicilato. Cuando existe intoxicación por salicilato, sin embargo, la porción ligada a la proteína desciende al 50%, y el proceso de formación de ácido salicílico se ve saturado. En consecuencia hay más fármaco disponible para llegar a los tejidos y, a causa del descenso de la excreción renal, los niveles tóxicos persisten por un periodo más largo de tiempo.

La intoxicación por salicilato puede provocar varios trastornos acido-básicos¹⁵⁸. El salicilato estimula directamente el centro de la respiración¹⁵⁹, lo que resulta en una caída del P_{CO_2} y en una alcalosis respiratoria, las cuales son las alteraciones más precoces^{156,158,160}. La acidosis metabólica puede venir a continuación, principalmente a causa de la acumulación de ácidos orgánicos, como el lactato y los cetoácidos^{22,49,161}. La alcalosis respiratoria, que normalmente fomenta la producción del ácido láctico en un intento de minimizar el incremento del pH⁵⁴, parece que participa en este proceso. En los animales de experimentación se ha observado que, al impedir el descenso inicial del P_{CO_2} , no existe la acumulación de lactato y empieza a acumularse de forma gradual cuando se permite el desarrollo de una hipocapnia¹⁶¹. El mismo ácido salicílico (masa molecular 180) tiene un efecto menor, ya que un nivel plasmático de 50 mg/dl equivale a menos de 3 meq/L.

El resultado final de estas alteraciones es que la mayoría de los adultos sufre o bien una alcalosis respiratoria o bien una alcalosis respiratoria-acidosis metabólica mixta; la acidosis metabólica pura es poco común¹⁵⁸. Además, una tercera parte de los adultos tomará una o más medicinas, de las cuales muchas puede que provoquen una depresión respiratoria y una acidosis respiratoria concurrente¹⁵⁸.

Tratamiento. La concentración cerebral de salicilato es la que provoca la toxicidad neurológica grave e incluso el fallecimiento; por lo tanto, el objetivo principal de la terapia es la reducción de esta concentración. Se puede lograr esto mediante la *alcalinización del plasma* a un pH entre 7,45 y 7,50. Para comprender la manera de conseguir esto, hay que fijarse en que el ácido salicílico (HS) es un ácido débil con un pKa de 3,0. Por lo tanto, la ecuación de Henderson- Hasselbalch para esta reacción



se puede expresar así

$$\text{pH} = 3,0 + \log \frac{[\text{S}^-]}{[\text{HS}]} \quad (19-15)$$

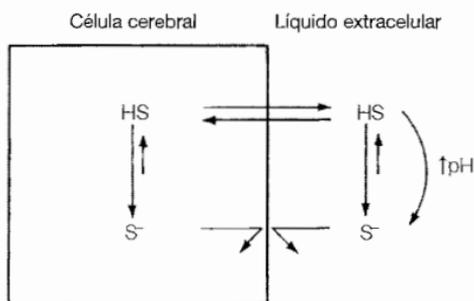
donde S^- representa el anión del salicilato.

Cuando el pH está a un nivel normal de 7,40, la relación de HS a S^- es de aproximadamente 1:25.000; es decir, que sólo 0,004% del salicilato extracelular existe en forma de HS. HS es no polar y liposoluble, por tanto atraviesa las membranas celulares, mientras el S^- es polar y atraviesa las membranas con dificultad. Consecuentemente, la concentración del HS en el plasma y en el sistema nervioso central (SNC) están en un equilibrio de difusión y no la concentración de S^- (Fig. 19-4).

La elevación del pH sistémico impulsará la ecuación (19-14) hacia la izquierda. Conforme desciende la concentración plasmática de HS, saldrá el HS del SNC (y de los otros tejidos), a través del gradiente de concentración, al plasma, donde quedará atrapado en forma de S^- . El descenso de la concentración del HS en el SNC impulsará la ecuación (19-14) hacia la derecha dentro de las células cerebrales, lo cual resultará en el mantenimiento de la concentración celular de HS, y en el fomento de la salida del fármaco del SNC. Por ejemplo, la elevación del pH arterial de 7,20 a 7,50 disminuirá la concentración fraccional del HS de 0,006% a 0,003%. Aunque parezca poco, este cambio provocará una reducción significativa de la concentración tisular de salicilato. Nótese que la alcalinización provoca un incremento inicial de la concentración plasmática de salicilato, pero lo que importa son los niveles tisulares que ponen en peligro al paciente.

El segundo objetivo del tratamiento es la rápida eliminación del fármaco del organismo. El salicilato está altamente ligado a las proteínas, y llega a la orina mediante la vía secretora de aniones orgánicos en el túbulo proximal (véase Cap. 3), más que por la filtración glomerular. La secreción de salicilato se ve muy aumentada por la alcalinización de la orina, la cual convierte el HS en S^- mediante el mismo proceso de difusión no iónica, lo que minimiza la retrodifusión del HS desde el lumen tubular¹⁶². Por ejemplo, la elevación del pH urinario de 6,5

Figura 19-4. Representación esquemática de la distribución en equilibrio del salicilato (S^-) y el ácido salicílico (HS) entre el líquido extracelular y la célula cerebral. El HS es liposoluble y, por tanto, está en un equilibrio de difusión; el S^- no está en equilibrio, ya que lleva carga eléctrica y no atraviesa la membrana celular con facilidad. La alcalinización del líquido extracelular impulsa la reacción, $\text{H}^+ + \text{S}^- \leftrightarrow \text{HS}$, hacia la izquierda, reduciendo la concentración extracelular de HS, lo cual permite la difusión extracelular de HS a través de un gradiente de concentración favorable. El consiguiente descenso del HS celular provoca la conversión de más S^- en HS, el cual sigue difundiendo fuera de las células cerebrales. Un proceso semejante puede justificar el aumento del movimiento de salicilato desde las células tubulares al lumen cuando se alcaliniza la orina.



a 8,1 mediante la administración de NaHCO_3 es capaz de quintuplicar la excreción total de salicilato¹⁶³.

La eficacia de la sustracción de salicilato puede aumentarse mediante la hemodiálisis^{156,157,164}. Hay que considerar la aplicación de este procedimiento cuando la concentración plasmática de salicilato supera los 80 mg/dl, o cuando el paciente está comatoso, tiene insuficiencia renal o hiperhidratación.

Otro problema cuya causa no está clara es la baja concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo, la cual puede participar en el desarrollo de las alteraciones neurológicas. Por tanto, hay que incluir la glucosa en el tratamiento inicial de los pacientes con intoxicación por salicilato.

En resumen, la administración de álcali es una parte importante del tratamiento de los pacientes con intoxicación por salicilato y acidosis metabólica. No obstante, si la alcalosis respiratoria supone la alteración principal, no hace falta más alcalinización.

Metanol. El metanol (CH_3OH) es un componente de la goma laca, el barniz, el líquido de descongelar y otros productos comerciales. Se metaboliza en formaldehído (en una reacción catalizada por el alcohol deshidrogenasa), y posteriormente en ácido fórmico (Fig. 19-5). La aparición de los síntomas y la elevación del *gap* aniónico suelen tardar unas 12 a 36 horas desde la ingestión hasta que se acumulan los metabolitos, especialmente el ácido fórmico^{157,165,166}. Las dolencias iniciales son la astenia, la cefalea, la visión disminuida, que puede evolucionar en ceguera, el coma y el fallecimiento. La oftalmoscopia puede revelar un brillo en la retina, debido al edema retiniano.

La dosis letal mínima es de 50 a 100 ml, aunque cantidades menores pueden resultar en ceguera permanente. Alteraciones clínicas y ácido-básicas semejantes pueden ser provocadas por la ingestión de formaldehído¹⁶⁷.

Gap osmolal. Existe una prueba sérica específica para el diagnóstico de la ingestión de metanol. Además, la presencia de intoxicación por metanol puede ser sospechada a través de la demostración de un *aumento del gap* osmolal entre la osmolalidad plasmática cuantificada y la calculada^{168,169}:

$$P_{\text{osm}} \text{ calculada} = 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático} + \frac{[\text{glucosa}]}{18} + \frac{\text{BUN}}{2,8} \quad (19-16)$$

La molécula de metanol es pequeña (masa molecular de 32), por lo cual puede lograr unas concentraciones osmolales altas en el plasma. Un nivel de 80 mg/dl, por ejemplo, equivale a 25 mosmol/Kg. Así que la osmolalidad cuantificada superaría su valor calculado en la ecuación (19-16) por la misma cifra. El etilenglicol induce un efecto similar, aunque menos destacado, ya que su molécula es de mayor tamaño (masa molecular 62), y por tanto llega a unas concentraciones molares menores que el metanol. El salicilato, por otro lado, tiene mucho menos efecto, ya que su nivel en plasma suele estar por debajo de 5 mosmol/Kg¹⁶⁸.

De esta manera, se ha pensado que un *gap* osmolal alto en un paciente con un *gap* aniónico *inexplicablemente elevado* sugiere una intoxicación por metanol o etilenglicol. Sin embargo, un *gap* osmolal elevado es un hallazgo relativamente no específico, ya que

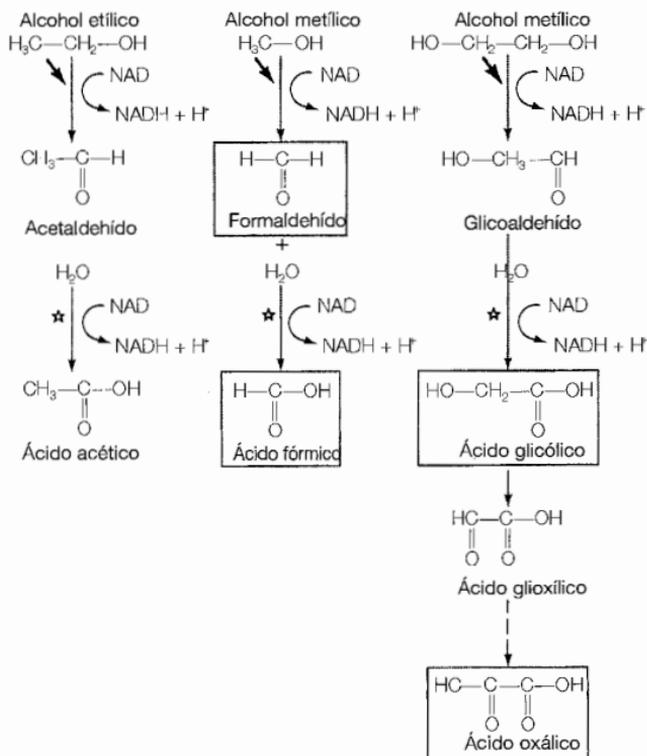


Figura 19-5. Vías metabólicas del alcohol etílico (etanol), el alcohol metílico (metanol) y el etilenglicólico. El alcohol deshidrogenasa (flechas en negrita) es una enzima citosólica que cataliza el primer paso oxidativo de cada alcohol. El aldehído deshidrogenasa (estrella) es una enzima mitocondrial que cataliza el segundo paso de oxidativo. Los productos en cajas son los que producen las alteraciones principales de la intoxicación por metanol o por etilenglicólico. (Adaptado de Garella S, *Kidney Int* 33:735, 1988. Reimpreso con permiso de *Kidney International*.)

se observa en otras acidosis de *gap* aniónico alto, como la cetoacidosis diabética o alcohólica, la acidosis láctica y la acidosis de la insuficiencia renal crónica, pero no la aguda (a causa de la retención de solutos pequeños no identificados)^{120,121,170,171}. Además, se tiene que correlacionar este *gap* osmolal con una determinación concomitante de la concentración plasmática de etanol, ya que los pacientes que ingieren metanol o etilenglicólico abusan también habitualmente del alcohol^{121*}.

Los factores que resultan en un *gap* osmolal alto en la cetoacidosis y la acidosis láctica no se han identificado. En un estudio, los pacientes de cetoacidosis y acidosis láctica tenían un *gap* osmolal medio de 27 y 17 mosmol/Kg, respectivamente¹²¹. En muchos

* Para la cuantificación del hiato osmolal en la intoxicación por alcohol, sólo se puede determinar la osmolaridad plasmática mediante la crioscopia y no por un osmómetro de presión de vapor, ya que éste no detectaría la contribución osmótica de los alcoholes volátiles, porque esta técnica da por hecho que sólo hay agua en la fase de vapor^{172,173}.

de estos pacientes, el etanol participaba en el desarrollo del *gap*, pero la sustracción de su efecto dejaba el *gap* en 10 a 11 mosmol/Kg. Varias causas posibles pueden justificar la persistencia de este hiato osmolal en esta situación:

- La liberación extracelular de unos productos pequeños de la glucogenólisis (aparte del lactato) a la circulación.
- La acumulación de la acetona en la cetoacidosis.

El resultado final de estas observaciones es que un *gap* osmolal alto por sí solo en un paciente con una acidosis metabólica de *gap* aniónico alto, no es diagnóstico de un trastorno particular. Sin embargo, si la historia clínica no sugiere acidosis láctica o cetoacidosis, un *gap* osmolal alto (especialmente si > 25 mosmol/Kg), sugiere con fuerza una intoxicación por metanol o etilenglicol¹²¹. En esta situación, se puede iniciar la administración profiláctica de etanol para impedir que se formen los metabolitos tóxicos, hasta que lleguen los resultados analíticos de estas toxinas (véase más adelante).

Se puede encontrar un *gap* osmolal alto en otras condiciones *no relacionadas con la acidosis metabólica*, entre ellas, la ingesta de etanol o alcohol isopropílico o la administración intravenosa de glicina (durante la resección transuretral de vejiga o de próstata; véase pág. 713), o manitol¹⁷⁰.

Tratamiento. El tratamiento ha de ser rápido para evitar la muerte o daños permanentes, como la ceguera, tras una sobredosis de metanol. Además de la rectificación de la acidemia mediante el NaHCO_3 y la administración de carbón para reducir la absorción, existen dos aspectos básicos en la terapia de una intoxicación grave: (1) la administración de etanol o fomepizol para impedir la formación de metabolitos tóxicos, y (2) la hemodiálisis para extraer el agente nocivo junto con sus metabolitos^{175,177}.

La terapia con etanol por vía oral o intravenosa es eficaz, ya que la enzima alcohol deshidrogenasa, que es necesaria para la conversión del metanol o del etilenglicol en sus metabolitos tóxicos (Fig. 19-5), tiene una afinidad diez veces mayor al etanol que a los demás alcoholes^{157,176,178}. Este efecto es mayor cuando la concentración plasmática de etanol está en unos 100 a 200 mg/dl, lo cual se puede lograr con el siguiente régimen terapéutico: una dosis de choque de 0,6 g/Kg y una dosis de mantenimiento de 66 mg/Kg cada hora para abstemios, 154 mg/Kg para bebedores y 240 mg/Kg una vez se comience la hemodiálisis^{176,179}. Si se da el etanol por vía oral, hay que doblar la dosis en los pacientes a los que se les ha administrado carbón¹⁷⁹. Sea cual sea la vía de administración del etanol hay que vigilar su concentración plasmática, ya que algunos pacientes precisarán un ajuste de dosis.

El efecto del etanol ha sido también demostrado en aquellos pacientes que han sufrido una intoxicación conjunta de etanol y metanol¹⁸⁰. En esta situación, los pacientes resisten unas concentraciones plasmáticas muy altas de metanol sin padecer síntomas ni acidosis metabólica, ya que la producción de formaldehído y formato es minimizada.

Una alternativa al etanol es la administración de fomepizol (Antizol), el cual rápidamente inhibe por competencia el alcohol deshidrogenasa, de una manera más eficiente que el etanol¹⁸¹⁻¹⁸³. Se ha documentado, en unos estudios a pequeña escala o en series de casos clínicos, acusadas mejorías en la acidemia y en la prevención de nefro-

patías con la administración de fomepizol en los casos de intoxicación por etilenglicol^{184,185}. El fomepizol extiende la hemivida del etanol; y por tanto no se recomienda la administración conjunta de *ambos* agentes. El grado de tolerancia del fomepizol es generalmente bueno, aunque ocasionalmente provoca cefaleas, náuseas, bradicardia, mareos, eosinofilia o una elevación transitoria y leve de las enzimas hepáticas.

La hemodiálisis extrae tanto el compuesto tóxico como sus metabolitos¹⁵⁷. Hay que evitar los sistemas de hemólisis basados en absorbentes, ya que su capacidad de depuración de compuestos tóxicos se ve perjudicada enseguida a causa de la saturación de los cartuchos¹⁸⁶. La depuración de compuestos tóxicos mediante la diálisis peritoneal es más lenta también¹⁷⁷, y sólo se emplea por falta de disponibilidad de la hemodiálisis.

Como normas generales, la administración de etanol se inicia al llegar al diagnóstico y se continúa hasta que la concentración plasmática del metanol esté por debajo de 20 mg/dl¹⁷⁵. La hemodiálisis está indicada si el nivel plasmático está por encima de 50 mg/dl, si la ingesta ha sido de más de 30 ml, si existe acidemia o si hay disminución de la visión¹⁷⁵.

Etilenglicol. El etilenglicol es un componente de los anticongelantes y de los disolventes que se metaboliza mediante el alcohol deshidrogenasa en varios metabolitos tóxicos (Fig. 19-5). De ellos los más importantes, aparentemente, son el ácido glicólico y el ácido oxálico, los cuales provocan tanto el cuadro clínico como la acidosis metabólica^{157,187,188}. Tras la ingesta, vienen tres etapas clínicas de severidad variable^{189,190}. Durante las primeras doce horas, los síntomas neurológicos predominan, variando desde la embriaguez hasta el coma. Vienen a continuación alteraciones cardiopulmonares, como la taquipnea y el edema pulmonar, seguidos por dolor lumbar e insuficiencia renal. Esta última se debe al daño tubular inducido por el glicolato, aunque también participa el taponamiento del lumen tubular mediante la precipitación de cristales de oxalato^{188,191}. La dosis letal de etilenglicol es de 100 ml aproximadamente.

El diagnóstico sugerido por la historia clínica y el posible hallazgo urinario de cristales en forma bipiramidal (sobres) o de agujas, puede ser ratificado mediante la determinación del etilenglicol sérico. La prueba clásica que emplea el peryodato sódico y el reactivo aldehído de Schiff, es normalmente acertada, aunque puede dar falsos positivos cuando el paciente ha recibido manitol para inducir la diuresis¹⁹². Se puede también sospechar esta intoxicación cuando existe un *gap* osmolar en el plasma, aunque en general éste es menos destacado que en la intoxicación por metanol, cuya molécula es más pequeña (véase «Metanol» más arriba).

Tratamiento. El tratamiento específico de la intoxicación por etilenglicol es idéntico al del metanol: etanol o fomepizol y hemodiálisis^{157,178,179,182,184,185,189}. Otras modalidades de tratamiento que pueden resultar útiles son la diuresis forzada para minimizar el taponamiento tubular por los cristales de oxalato, y la administración de piridoxina y tiamina, las cuales fomentan la conversión del glioxalato en glicina y β -hidroxi- β -cetoadipato, respectivamente, en vez de oxalato, que es más tóxico¹⁶⁹.

Otras toxinas. Algunas toxinas pueden provocar la acidosis metabólica en raras ocasiones. Esnifar tolueno, componente del disolvente de pinturas, pegamentos y aceites de

transmisión, pueden provocar la acidosis metabólica, mediante la producción de ácido hipúrico³². Sin embargo, el anión hipurato se excreta rápidamente en la orina, ya que se filtra y se secreta en la nefrona. Consecuentemente, el paciente presenta un *gap* aniónico mínimamente elevado o incluso normal y, por tanto, se puede confundir con una acidosis tubular renal³². La ingesta de *azufre puro* como remedio casero, produce ácido sulfúrico¹⁹³. El *gap* aniónico se encuentra normal en este trastorno, ya que el exceso de sulfato se excreta rápidamente en la orina. La inhalación del gas de cloro produce ácido clorhídrico y, por lo tanto, una acidosis de *gap* aniónico normal¹⁹⁹.

Líquidos de sobrealimentación. La administración de líquidos de sobrealimentación puede provocar una acidosis metabólica mediante dos mecanismos. En primer lugar, algunas de estas soluciones llevan un exceso de aminoácidos catiónicos, como la arginina y la lisina. Al metabolizarse, estos aminoácidos liberan hidrogeniones¹⁹⁵:



Esto se suma al H^+ generado a partir de los aminoácidos que contienen azufre en estas soluciones. En segundo lugar, los pacientes con inanición pueden desarrollar una hipofosfatemia cuando se les alimenta. Este descenso del fosfato resulta en una caída de la excreción de acidez titulable. En esta situación, no se logra excretar eficientemente la sobrecarga de H^+ que supone el metabolismo de las proteínas administradas y, por tanto, es probable que se produzca una acidosis metabólica¹⁹⁶.

Pérdidas digestivas de bicarbonato

Diarreas y fístulas. Los líquidos intestinales por debajo del estómago, incluyendo las secreciones pancreáticas y biliares, son relativamente alcalinos. La cantidad neta de base en estos líquidos, que tienen una concentración total de unos 50 a 70 meq/L¹⁹⁷, se compone de HCO_3^- y aniones orgánicos los cuales, en caso de ser absorbidos, pueden generar HCO_3^- ¹⁹⁸. Consecuentemente, una diarrea, un adenoma vellosos o la pérdida de secreción pancreática, biliar o intestinal (mediante drenaje, fístulas o vómitos asociados a una obstrucción intestinal) pueden provocar una acidosis metabólica^{26,197}, especialmente si la capacidad renal de adaptación mediante un incremento de la excreción de NH_4^+ , está perjudicada por deshidratación o cualquier nefropatía subyacente⁴⁵.

Los mismos cambios ocurren con el abuso de laxantes no confesado, que debe ser sospechado en un paciente con acidosis metabólica hiperclorémica y/o una diarrea crónica de etiología desconocida^{199,200}. La causa de la diarrea de tanto como el 15% de los pacientes remitidos a los centros especializados con diarreas crónicas, resulta ser el abuso de laxantes²⁰¹. Sin embargo, paradójicamente, muchos pacientes con abuso de laxantes presentan una alcalosis metabólica y no una acidosis^{197,202}. El aumento del volumen de deposición en la diarrea puede estar provocado, bien por un aumento de las secreciones intestinales o bien por la disminución de la absorción de estas secreciones²⁰³. La secreción, por ejemplo, puede verse aumentada por el cólera, *Escherichia coli* enterotoxigénica, o por sustancias humorales que liberan los tumores, como el péptido intestinal vasoactivo.

Ureterosigmoidostomía y otras desviaciones urinarias. Tanto la implantación de los uréteres en el colon sigmoide como, más recientemente, su implantación en un segmento corto del íleon, que se drena a través de un estoma abdominal (ureteroileostomía), se realizan para tratar a los pacientes con uropatías obstructivas debidas a tumores localmente invasores, a la extirpación quirúrgica de la vejiga debido a un carcinoma o, con menor frecuencia, a una disfunción neurológica vesical. La acidosis metabólica hiperclorémica es una complicación relativamente normal de la ureterosigmoidostomía (en hasta el 80% de los casos) y está provocada por dos factores:

- El colon dispone de una bomba intercambiadora de aniones, que reabsorbe el Cl^- luminal mientras secreta el HCO_3^- . Por tanto, el Cl^- urinario que entra en el colon se va a cambiar por HCO_3^- , el cual se pierde en las heces²⁰⁸.
- El colon es capaz de absorber directamente el NH_4^+ proveniente tanto de la orina como de las bacterias ureolíticas del colon^{197,204}. En el hígado, el NH_4^+ se convierte en NH_3 y H^+ . Consecuentemente, los pacientes con una hepatopatía subyacente o con una sobrecarga marcada de amoníaco debida a una infección de la vía urinaria por las bacterias ureolíticas, pueden desarrollar una encefalopatía hiperamoniémica²⁰⁹.

La acidosis metabólica es mucho menos probable en la ureteroileostomía, ya que la orina tiene poco tránsito en el intestino y se drena rápido en el dispositivo de recolección y, por tanto, normalmente no existe ocasión para que se altere la composición de la orina. Sin embargo, puede producirse la acidosis metabólica si el periodo de tránsito es prolongado por una disfunción del segmento intestinal (suele ocurrir por una estenosis estomal)²⁰⁴⁻²⁰⁷. Consecuentemente, se debe realizar una exploración radiográfica del drenaje cuando un paciente con una ureteroileostomía desarrolla una acidosis metabólica inexplicable de otra forma. Aparentemente, la reabsorción del amonio urinario, más que la secreción de HCO_3^- en el íleon, provoca en esta situación el descenso de la concentración plasmática de HCO_3^- ^{204,205}.

Colestiramina. El cloruro de colestiramina es una resina que se administra por vía oral en el tratamiento de la hipercolesterolemia. No es reabsorbible y funciona como una resina de intercambio aniónico, intercambiando su Cl^- por HCO_3^- , y de esta manera provoca la acidosis metabólica²¹⁰. Este trastorno es más probable cuando existe una nefropatía subyacente que reduce la excreción renal del exceso de ácido.

Acidosis tubular renal

La acidosis tubular renal (ATR) se refiere a la condición en la cual la acidosis metabólica es debida al descenso de la secreción tubular neta de H^+ ^{211,212}. Existen tres tipos principales de ATR, cuyas características están resumidas en la Tabla 19-6. Pese a que estos trastornos no son frecuentes en los adultos (excepto la ATR tipo 4), son ejemplos interesantes para comprender las distintas maneras en las que el control del equilibrio ácido-básico puede fallar.

Tabla 19-6. Características de los distintos tipos de acidosis tubular renal^a

| | Tipo 1 (distal) | Tipo 2 (proximal) | Tipo 4 |
|--|---|--|--|
| Defecto de base | Acidificación distal deficiente | Reabsorción proximal de HCO_3^- | Insuficiencia o resistencia a la aldosterona |
| pH urinario durante la acidemia | > 5,3 | Variable: > 5,3 por encima del umbral de reabsorción <5,3 por debajo | Normalmente < 5,3 |
| $[\text{HCO}_3^-]$ plasmático, sin tratamiento | Puede estar por debajo de 10 meq/L | Normalmente de 14 a 20 meq/L | Normalmente más de 15 meq/L |
| Excreción fraccional de HCO_3^- a un $[\text{HCO}_3^-]$ plasmático normal | < 3 % en adultos, puede llegar de un 5% a 10% en niños pequeños | > 15 a 20 % | < 3% |
| Diagnóstico | Respuesta al NaHCO_3 o al NH_4Cl | Respuesta al NaHCO_3 | Determinación de la aldosterona plasmática |
| $[\text{K}^+]$ plasmático | Normalmente reducido o normal; elevado con defectos de voltaje | Normal o reducido | Elevado |
| Dosis de HCO_3^- necesaria para rectificar la $[\text{HCO}_3^-]$ plasmática, meq/Kg/día | 1 a 2 en adultos, 4 a 14 en niños | 10 a 15 | 1 a 3; puede no necesitar álcali si se rectifica la hipercalemia |
| Complicaciones no electrolíticas | Nefrocalcinosis y nefrolitiasis | Raquitismo u osteomalacia | Ninguna |

^a Lo que se denominaba ATR tipo 3 es realmente una variante de la ATR tipo 1 (véase más adelante).

La acidosis de la insuficiencia renal se puede unir a este grupo. Sin embargo, la excreción de NH_4^+ por el VFG total en este trastorno es equivalente a la de los pacientes acidémicos con funciones renales normales¹²⁹. Por tanto, como hemos mencionado anteriormente, el defecto principal en la insuficiencia renal es la escasez de nefronas operativas, y no una tubulopatía. Además, la capacidad de acidificación máxima de la orina (pH urinario de > 5,3) se mantiene generalmente en la insuficiencia renal, lo cual contrasta con la ATR tipo 1 y, en ciertas ocasiones, con la tipo 2^{127,130,131}.

ATR tipo 1 (distal). En la ATR tipo 1 existe un descenso en la secreción neta de H^+ en los túbulos colectores, de manera que la acidificación en estos segmentos, que normalmente llega al nivel mínimo de 4,5 a 5,0, se queda en 5,3. Por lo tanto, este defecto de

acidificación produce una orina de NH_4^+ y acidez titulable reducidas y, por ello, previene la excreción de la carga alimentaria diaria de ácido. Consecuentemente, se retienen los hidrogeniones, lo que provoca un descenso progresivo en la concentración plasmática de HCO_3^- , la cual puede estar por debajo de los 10 meq/L.

Patogénesis. La acidificación en los túbulos colectores se lleva a cabo principalmente mediante una bomba luminal H^+ -ATPasa (véase Fig. 5-3). Esta bomba se encuentra tanto en la corteza (sólo en las células intercaladas), como en la médula^{213,214}. Aunque las células secretoras de H^+ en la nefrona distal no transportan Na^+ ^{213,215}, la secreción neta de H^+ en este segmento se ve afectada indirectamente por la reabsorción de Na^+ en las células principales contiguas (véase Fig. 5-2). Al salir el Na^+ catiónico del líquido tubular, éste se hace más electronegativo y, por ello, aumenta la acumulación luminal de H^+ , ya que, de esta manera, se minimiza la retrodifusión pasiva^{213,216,217}. En comparación, la secreción de H^+ en la médula ocurre en ausencia de una reabsorción de Na^+ por parte de las células contiguas y, por tanto, es fundamentalmente *sodioindependiente*^{213,218}.

Este breve repaso revela que hay tres mecanismos posibles para que se desarrolle una ATR^{211,212,217}:

- Se considera que un defecto de la bomba cortical y/o medular de H^+ -ATPasa puede ser la causa más frecuente. Es probable que haya varios defectos que pueden provocar directamente o indirectamente este trastorno: Se han descrito tres casos del síndrome de Sjögren en los que las pruebas inmunocitoquímicas de tejidos obtenidos mediante biopsia renal demostraron una ausencia total de bombas H^+ -ATPasa en las células intercaladas^{219,220}. Y no se conoce la manera en que se produce este daño inmunológico.

Además, existen formas genéticas de la ATR tipo 1. En los pacientes con la enfermedad autosómica dominante, se han descrito frecuentemente mutaciones en el gen del intercambiador cloruro-bicarbonato (AE1 o banda 3)²²¹⁻²²³. La función de este intercambiador es la secreción del HCO_3^- generado en el interior de las células durante la secreción de H^+ , a la circulación sistémica. Además, se han descrito mutaciones en el gen que codifica la subunidad B de la bomba H^+ -ATPasa; este trastorno está asociado a la sordera neurosensorial, lo cual sugiere que esta bomba es necesaria para el funcionamiento del oído interno²²⁴.

- Puede que una reducción de la reabsorción cortical de Na^+ disminuya la negatividad eléctrica del lumen y, de esta manera, provoque un *defecto voltaje dependiente*. Esta alteración resultará en una secreción deficiente de K^+ concurrente, ya que esta secreción es normalmente impulsada por el gradiente eléctrico favorable (véase Cap. 12)²²⁵. Por tanto, la acidosis metabólica estará acompañada por hipercalcemia; está se ha descrito en los pacientes con uropatías obstructivas y con anemia drepanocítica^{217,226-228}. En la uropatía obstructiva, por ejemplo, la reducción de la actividad Na^+ - K^+ -ATPasa puede resultar en el descenso de la reabsorción de Na^+ y, además, puede que exista una reducción concomitante de la actividad H^+ -ATPasa en la médula exterior, perjudicando más la capacidad de secreción de los iones de hidrógeno²²⁹. Cualquier trastorno que produzca una deshidratación marcada en la que la entrega de Na^+ a los túbulos colectores se vea disminuida, puede

de esta manera alterar la secreción distal de hidrógeno y potasio y, por consiguiente, producir una ATR tipo 1 reversible^{44,230}.

Se puede justificar la ATR tipo 1 hipercalémica en algunos casos mediante un mecanismo alternativo²³¹. Estos pacientes pueden tener dos defectos: (1) un defecto de la bomba H⁺-ATPasa, que provoca la ATR, y (2) un hiperaldosteronismo o resistencia a la aldosterona inducida por daño tubular que son los responsables de la hipercalémia.

- Una permeabilidad membranosa aumentada puede permitir la retrodifusión de los hidrogeniones (o posiblemente H₂CO₃). Cuando el pH urinario está en 5,0, por ejemplo, su concentración de H⁺ es 250 veces mayor que la del líquido extracelular. Para poder mantener este tipo de gradiente, la membrana luminal y las uniones estrechas tienen que ser relativamente impermeables al H⁺. Aunque tal defecto de gradiente sólo se ha documentado en los pacientes que toman anfotericina B, la cual es una potente toxina tubular^{211,232}.

La ubicación y el mecanismo del defecto de acidificación en la ATR tipo 1 han sido aclarados parcialmente mediante las respuestas a la administración de furosemida y Na₂SO₄²¹⁷. Ambos aumentan la electronegatividad luminal mediante el incremento de la entrega de Na⁺ a los túbulos colectores corticales, y también su posterior reabsorción en este segmento; además la presencia del anión no reabsorbible SO₄²⁻ tiende a aumentar la electronegatividad luminal, ya que el gradiente eléctrico generado por la reabsorción de Na⁺ no se puede disipar por la consiguiente reabsorción de SO₄²⁻.

Los cambios inducidos por ambos fármacos en la excreción renal de H⁺ y de K⁺ en individuos normales y pacientes con ATR tipo 1, están expuestos en la Tabla 19-7^{217,226}:

- Los individuos normales con acidosis metabólica tendrán un pH urinario ácido (< 5,3) el cual desciende más después de la administración de furosemida o de Na₂SO₄; en esta situación, el aumento de electronegatividad fomentaría también la excreción de K⁺.
- Los pacientes con defecto difuso (sea cualitativo o cuantitativo) de la bomba H⁺-ATPasa tendrán una orina persistentemente alcalina, pero un aumento normal en la excreción potásica, ya que las funciones de las células principales son norma-

Tabla 19-7. Respuesta a la furosemida en individuos normales y en los distintos tipos de acidosis tubular renal de tipo 1^a

| Tipo de defecto | Segmento | En orina | | Excreción de K ⁺ | |
|--|-------------------|----------|---------------|-----------------------------|-------------|
| | | Acidosis | Furosemida | Punto de Partida | Furosemida |
| Normal | | < 5,3 | Desciende más | Normal | Aumentada |
| Bomba H ⁺ -ATPasa | Difuso o sólo TCC | > 5,5 | > 5,5 | Normal | Aumentada |
| Bomba H ⁺ -ATPasa | TCM | > 5,5 | < 5,5 | Normal | Aumentada |
| De voltaje o de reabsorción de Na ⁺ | TCC | > 5,5 | > 5,5 | Disminuida | Sin cambios |

^a Las respuestas al Na₂SO₄ son semejantes. TCC = túbulo colector cortical; TCM = túbulo colector medular.

les. Se obtiene un resultado similar cuando la disfunción de la bomba está limitada al túbulo colector cortical.

- Los pacientes que tienen el defecto de la bomba *limitado a la médula* tendrán un incremento relativamente normal, tanto en la excreción de H^+ como en la de K^+ , ya que las funciones corticales logran aumentar la electronegatividad luminal.
- Los pacientes con un defecto primario de la reabsorción cortical de Na^+ (un defecto de voltaje) tendrán una hipercalemia de base, y no aumentarán la excreción de H^+ ni de K^+ tras la administración farmacológica, ya que no se aumenta la electronegatividad luminal^{228,233}. No es posible descartar la posibilidad de que exista un defecto adicional en la función de la bomba en esta situación.

Aunque en este trastorno la reabsorción proximal de HCO_3^- está intacta, existe cierto grado de bicarbonaturia fija obligada por el pH urinario alto. Por ejemplo, si el P_{CO_2} urinario es de 46 mm Hg (igual al de la sangre venosa), entonces, según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, variará la concentración de HCO_3^- en la orina según su pH^* :

$$pH \text{ urinario} = pK_a' + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 P_{CO_2}} \quad (19-17)$$

A un pH urinario por debajo de 6,0, la concentración urinaria de HCO_3^- es insignificante. En los adultos con ATR tipo 1, está normalmente en menos de 6,5, lo que resulta en una pérdida urinaria relativamente leve de HCO_3^- , que equivale a menos de un 3% del HCO_3^- filtrado (Fig. 19-6). Se puede calcular esta pérdida mediante una fórmula semejante a la de la excreción fraccional de Na^+ (véase pág. 407), analizando una muestra aleatoria de orina recogida bajo aceite para reducir la evaporación de CO_2 :

$$FE_{HCO_3^-}(\%) = \frac{[HCO_3^-] \text{ urinario} \times [\text{creatinina}] \text{ plasmática}}{[HCO_3^-] \text{ plasmática} \times [\text{creatinina}] \text{ urinaria}} \times 100 \quad (19-18)$$

En los niños, sin embargo, el pH mínimo de la orina es generalmente más alto y las pérdidas fijas de HCO_3^- calculadas mediante la ecuación (19-17) son mayores. Cuando el pH urinario supera el 7,0, por ejemplo, la excreción fraccional de HCO_3^- puede alcanzar de un 5% a un 10%, por tanto participa de forma significativa en la acidemia. Este síndrome se denomina ATR tipo 3, y se produce en lactantes, los cuales, después de unos años, tendrán un pH urinario más bajo y seguirán un curso más típico de la ATR tipo 1²³⁵.

Concentración plasmática de K^+ . Los diferentes tipos de defectos de acidificación provocan distintos cambios en el equilibrio potásico. Los pacientes con defectos en la bomba H^+ -ATPasa o los que tienen una permeabilidad aumentada a la retrodifusión de H^+ , tienden a *padecer pérdidas urinarias de K^+ e hipocalcemia* antes de la terapia^{236,237}. Tres factores pueden participar en la evolución de este problema:

* El pK_a' urinario varía según la concentración total de electrolitos y puede no ser igual al valor plasmático de 6,10²³⁴.

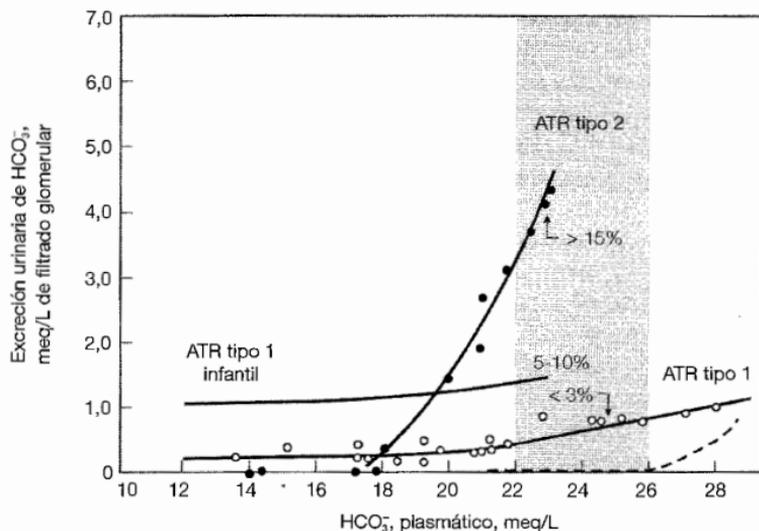


Figura 19-6. Relación entre la excreción urinaria de HCO_3^- y la concentración plasmática de HCO_3^- en individuos normales (línea discontinua) y en pacientes con ATR tipo 1 y tipo 2, conforme se administra NaHCO_3 para elevar la concentración plasmática de HCO_3^- hacia la normalidad. En este último trastorno, se excreta muy poco HCO_3^- y el pH urinario está ácido cuando la concentración plasmática de HCO_3^- está por debajo de la capacidad máxima de reabsorción. Por encima de este nivel, sin embargo, existe un aumento rápido en la excreción de HCO_3^- , de manera que, cuando la concentración plasmática de HCO_3^- alcanza la normalidad (zona sombreada), se excreta del 10% al 15% del HCO_3^- filtrado. Por otro lado, los pacientes con ATR tipo 1, tienen una relación semejante a la de los individuos normales, excepto por un grado fijo de bicarbonaturia obligado por el pH urinario alto. En los adultos este grado fijo es generalmente menor del 3% de la carga filtrada, mientras que en la ATR tipo 1 infantil, la bicarbonaturia puede alcanzar del 5% al 10%, ya que tienen un pH mínimo más alto. (Utilizado con autorización de Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr, en Brenner BM, Rector FC Jr (editores): *The Kidney*. Philadelphia, Saunders, 1976. Capítulo 16.)

- Como la secreción distal neta de H^+ está disminuida, la reabsorción de Na^+ en esta situación, ocurre sobre todo mediante el intercambio por K^+ .
- Puede que haya un defecto concurrente en la otra bomba de protones, la bomba H^+-K^+ -ATPasa luminal, ubicada en los túbulos colectores corticales y medulares exteriores, cuya actividad resulta en la reabsorción de K^+ y la secreción de H^+ (véase Cap. 11)^{214,238}. La función principal de esta bomba consiste más en la reabsorción de K^+ en las situaciones de agotamiento potásico, que en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico. Consecuentemente su inhibición fomentará las pérdidas urinarias de K^+ , además de la provocación de una acidosis metabólica²³⁹.
- En la acidosis metabólica, la reabsorción de Na^+ y agua en el túbulo proximal se ve reducida probablemente por la baja concentración plasmática de HCO_3^- que resulta en menos reabsorción de HCO_3^- mediante el intercambio Na^+-H^+ . Esto provoca la pérdida urinaria de Na^+ , la cual conduce a un hiperaldosteronismo secundario. El intercambiador Na^+-H^+ desempeña un papel importante en la reabsorción proximal de NaCl , tanto por la generación de un gradiente para la reabsorción pasiva

del Cl^- , como por la estimulación de un transporte paralelo activo de Cl^- mediante el intercambiador Cl^- formato (véase pág. 79).

Por consiguiente, una acidosis metabólica por cualquier causa tiende a disminuir la reabsorción proximal de líquido²⁴⁰. Además, la acidemia puede perjudicar directamente el transporte de Cl^- (mediante un mecanismo desconocido) en el lado cortical de la rama ascendente gruesa²⁴¹.

Estas alteraciones y la mayor parte de las pérdidas urinarias de K^+ se pueden revertir al rectificar la acidemia^{236,237}. Sin embargo, alguna alteración persistirá en los pacientes que tienen un defecto en la actividad de la bomba, ya que precisan secretar más K^+ en intercambio de Na^+ en los túbulos colectores corticales^{236,242}.

En comparación, los pacientes con un defecto de voltaje por disminución del transporte distal de Na^+ , tendrán menos electronegatividad luminal y, por lo tanto excretarán menos H^+ y K^+ , lo que provocará una *hipercalcemia* junto con la acidosis metabólica^{211,217,226-228,243}. Aparentemente, estos pacientes disponen de H^+ -ATPasa suficiente en las células intercaladas²⁴³. Aunque los casos de ATR tipo 4 también padecen una acidosis hipercalémica, ésta no está asociada a niveles reducidos de aldosterona y, en general, mantienen la capacidad de acidificación urinaria hasta menos de 5,3^{44,226}.

Nefrocalcinosis. La ATR tipo 1 se ve frecuentemente asociada antes de la terapia con hipercalcemia, hiperfosfatemia, nefrolitiasis (con cálculos de fosfato cálcico o de estruvito) y con nefrocalcinosis²⁴⁴⁻²⁴⁸. En algunas familias, la hipercalcemia precede a la acidosis metabólica, lo que sugiere que un daño tubular inducido por el calcio puede ser la causa de la ATR^{244,245}. Sin embargo, en la mayoría de los casos es la acidemia la que provoca directamente tanto el aumento de la liberación del fosfato cálcico óseo durante la amortiguación ósea del exceso de H^+ ^{135,249,250}, como la reducción (mediante un mecanismo desconocido) de la reabsorción tubular de estos iones²⁵¹⁻²⁵³. En general, el grado de hipercalcemia es proporcional al descenso de la concentración plasmática de HCO_3^- ²⁵⁴.

Además de la hipercalcemia y la hiperfosfatemia, existen dos factores que aumentan la tendencia a la calculogénesis en la ATR tipo 1: el pH urinario persistentemente bajo, el cual fomenta la precipitación del fosfato cálcico, y el descenso en la excreción de citrato. El citrato en condiciones normales inhibe la cristalización, ya que forma un complejo no disociable y soluble con el calcio y, de esta manera, reduce el calcio disponible para la calculogénesis^{245,-248,255}. Tanto la acidosis metabólica como la hipocalcemia pueden contribuir en la hipocitruuria, mediante una reducción del pH intracelular en el túbulo proximal, la primera directamente y la segunda, mediante el intercambio K^+/H^+ transcelular (véase pág. 356)^{256,257}. La acidosis intracelular aumenta la utilización de citrato provocando sucesivamente un descenso del nivel de citrato intracelular, un gradiente más favorable para la reabsorción de citrato y una disminución de la excreción del mismo²⁵⁶. La acidemia misma puede participar en esta respuesta, ya que resulta en un descenso del pH luminal en el túbulo proximal que provoca la conversión de citrato filtrado en citrato², que es más reabsorbible²⁵⁶.

La nefrolitiasis es menos frecuente en la ATR tipo 1 incompleta^{248,260}. En esta situación, los niveles urinarios bajos del citrato pueden ser muy importantes (véase más adelante).

Todas las alteraciones ya mencionadas se revierten típicamente en la ATR tipo 1 completa, con la rectificación precoz y completa de la acidemia: menos liberación de fosfato cálcico de los huesos, un incremento de la reabsorción tubular de estos iones, un aumento de la excreción de citrato (aunque no necesariamente a los niveles normales)^{246,248,255} y la prevención de la nefrocalcinosis y la nefrolitiasis^{246-248,261}, incluso en la clase incompleta²⁴⁸.

Normalmente, el *citrato potásico* (el citrato se metaboliza en HCO_3^-) es la terapia de elección²⁴⁸. El citrato tiene mejor tolerabilidad que las soluciones de HCO_3^- , y el K^+ es preferible al Na^+ , ya que la rectificación de la hipocalcemia incrementará aún más la excreción de citrato, y la natriuresis, en caso de elegir sales de Na^+ , puede provocar un incremento no deseado de la excreción de calcio, ya que el tratamiento del calcio y el del Na^+ tienen una relación inversa en los túbulos proximales y el asa de Henle (véase Cap. 3)^{262,263}.

En comparación, la sola terapia con álcali en los pacientes de ATR hereditaria, no suele prevenir la nefrocalcinosis, ya que la hipercalcúria es el defecto primario^{244,245}. En esta situación, la terapia convencional para los cálculos de calcio, como un diurético tipo tiazida para disminuir la excreción de calcio, y fosfato neutral para aumentar la excreción del inhibidor de cristalización pirofosfato, puede que sean eficaces²⁶⁴⁻²⁶⁶.

ATR tipo 1 incompleta. Algunos pacientes con una acidificación urinaria deficiente no desarrollan acidemia, lo cual es un síndrome que se denomina ATR tipo 1 *incompleta*^{131,267,268}. Estos pacientes tienen una excreción normal de amonio, a pesar de un pH urinario alto, por una causa desconocida. La observación de que su excreción de citrato está disminuida (igual que la variedad completa), sugiere que existe una alteración primaria en el túbulo proximal, como una acidosis intracelular²⁶⁸. Esto fomentará la secreción proximal de amonio y de H^+ ; a través de los mecanismos expuestos más arriba, la acidosis, tanto intracelular como intraluminal, puede entonces aumentar la reabsorción neta de citrato.

El aumento propuesto de la producción proximal de amonio, combinado con la hipocitraturia, puede explicar las otras alteraciones de la ATR tipo 1 incompleta²⁶⁸:

- El aumento de la producción de amoniaco impulsará la reacción, $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NH}_4^+$ hacia la derecha y, por tanto, reducirá la concentración de H^+ libre y elevará el pH urinario, incluso con una excreción total normal de amonio.
- La combinación de un pH urinario alto y una excreción reducida de citrato puede fomentar la precipitación del fosfato cálcico en los túbulos y en el intersticio, la cual puede provocar la calculogénesis renal y la nefrocalcinosis.
- El efecto tóxico del NH_3 (se difunde libremente y puede acumularse en la médula) y, posiblemente, la precipitación de fosfato cálcico, pueden justificar la progresión de la ATR tipo 1 incompleta a una completa con acidosis metabólica. Según esta hipótesis, la alteración funcional de los túbulos colectores es secundaria a la alteración primaria del túbulo proximal.

Etiología. La ATR tipo 1 se encuentra en muchos trastornos distintos (Tabla 19-8)²¹². Sus causas documentadas más frecuentes en adultos son los trastornos autoinmunes, tales como el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide, la hipercalcúria (el defecto

Tabla 19-8. Causas principales de la acidosis tubular renal

Primaria

- A. Idiopática o esporádica

Hereditaria

- A. Familiar, incluyendo la hipercalciuria como alteración primaria
- B. Síndrome de Marfan
- C. Enfermedad de Wilson
- D. Síndrome de Ehlers-Danlos

Trastornos del metabolismo del calcio y nefrocalcinosis

- A. Hipercalciuria idiopática o familiar
- B. Hiperparatiroidismo primario
- C. Hipervitaminosis D
- D. Riñón esponjoso

Enfermedades autoinmunes

- A. Síndrome de Sjögren
- B. Artritis reumatoide
- C. Lupus eritematoso sistémico
- D. Hepatitis activa crónica
- E. Cirrosis biliar primaria
- F. Hiper gammaglobulinemia con cirrosis
- G. Tiroiditis

Fármacos y toxinas

- A. Anfotericina B
- B. Ifosfamida
- C. Carbonato de litio
- D. Uso excesivo de analgésicos
- E. Cadenas ligeras en el mieloma múltiple
- F. Tolueno

Asociada con hipercalemia

- A. Uropatía obstructiva
- B. Anemia drepanocítica
- C. Rechazo de trasplante renal
- D. Lupus eritematoso sistémico

Deshidratación marcada por cualquier causa

primario en algunas familias), la inhalación de tolueno (aunque, como ya mencionamos anteriormente, la hiperproducción de hipurato constituye el mecanismo probable en esta situación)³², y la deshidratación grave^{219,220,230,244,245,269,270}. En comparación, la ATR hereditaria es más frecuente en niños²⁶¹. En ciertos pacientes del síndrome de Sjögren, el diagnóstico se retrasa porque la acidosis tubular renal antecede hasta más de 5 años a los rasgos extrarrenales^{269,171}.

Cuadro clínico. Los pacientes de ATR tipo 1 suelen ser asintomáticos, aunque pueden padecer dolencias relacionadas con la calcilogénesis, con la misma acidemia severa (véase «Síntomas» más adelante) o con la hipocalemia (astenia, cansancio, poliuria y polidipsia). La situación es potencialmente más seria en los niños, ya que en ellos se produciría un retraso del desarrollo (en los lactantes) y una disminución de la velocidad de crecimiento lineal, que podrían ser evitados^{137,261}.

Diagnóstico. Se debe sospechar la ATR tipo 1 en los pacientes con una acidosis metabólica de un *gap* aniónico normal y un pH urinario de más de 5,3 en adultos^{44,131,132} y de 5,6 en niños²⁴². Aparte de la infección urinaria por organismos ureasa positivos, existen sólo tres condiciones que pueden provocar esta combinación: la ATR tipo 2, la deshidratación^{44,230} y la hipocalcemia (que aumenta la producción urinaria de NH_3)⁴⁷. La determinación de la concentración sérica y el *gap* aniónico urinarios son útiles para evaluar la contribución que puedan tener las últimas dos condiciones: (1) una concentración urinaria baja de Na^+ (< 25 meq/L) puede elevar el pH urinario a causa de la baja concentración y la consiguiente baja reabsorción distal de Na^+ ^{44,230}, y (2) el *gap* aniónico urinario tiene que ser apropiadamente negativo en la hipocalcemia sola, ya que la excreción de NH_4^+ permanece intacta en esta situación^{44,272}.

Se pueden diferenciar la ATR tipo 1 y la tipo 2 mediante su respuesta a una elevación de la concentración plasmática de HCO_3^- con NaHCO_3 (infundido a 0,5 a 1,0 meq/Kg/h). En la enfermedad tipo 1, el pH urinario y la excreción fraccional de HCO_3^- se mantendrán, mientras que en la ATR tipo 2 se van a aumentar considerablemente, ya que se supera el umbral de la reabsorción de HCO_3^- en esta situación (Fig. 19-6).

Es necesario un enfoque distinto en la ATR tipo 1 incompleta, en la que el HCO_3^- plasmático es normal, y por tanto, la ATR se sospecha sólo por el pH persistentemente por encima de 5,5 en un paciente con antecedentes familiares de ATR o con calcinosis calcíca^{131,248,260,267}. En esta situación se establece el diagnóstico mediante la administración de una sobrecarga de ácido en forma de NH_4Cl en una dosis de 0,1 g/Kg^{131,267}. Esto provoca normalmente una caída de 4 a 5 meq/L al cabo de 4 a 6 horas. En los pacientes de ATR tipo 1 el pH urinario permanecerá por encima de 5,3, mientras que en los individuos normales descenderá por debajo de esa cifra, normalmente por debajo de 5,0, ya que la acidemia estimula la acidificación urinaria máxima.

Tratamiento. La rectificación de la acidemia en la ATR tipo 1 está generalmente indicada para que los niños sigan creciendo adecuadamente^{137,273}, para minimizar la calcinosis, la nefrocalcinosis y, posiblemente, la osteopenia por la pérdida del calcio óseo^{246-248,254} y para disminuir las pérdidas inapropiadas de K^+ ^{236,237}. La dosis de álcali requerida en esta situación es variable, siendo equivalente a la fracción retenida de la carga alimentaria diaria de H^+ más las pérdidas fijas de HCO_3^- obligadas por el pH urinario *aumentado* (Fig. 19-6). Esta última pérdida es relativamente pequeña y sólo se requieren 1 meq a 2 meq/Kg/día de álcali. Sin embargo, en los niños, tanto el pH urinario como las pérdidas de HCO_3^- en la orina son mayores y, por consiguiente, pueden necesitar tanto como de 4 meq a 14 meq/kg al día en dosis fraccionadas¹³⁷.

Muchos pacientes sólo requieren un tratamiento con NaHCO_3 o citrato* sódico (Bicitra), ya que la pérdida de K^+ se reduce considerablemente al rectificar la acidemia.

* Como se comentó anteriormente, el citrato está contraindicado en los pacientes que han desarrollado una insuficiencia renal, ya que aumenta la permeabilidad intestinal y puede provocar una absorción excesiva de aluminio y su acumulación tisular¹⁵⁰. Esto es más frecuente en los pacientes con insuficiencia renal que toman antiácidos que contienen aluminio para controlar una hiperfosfatemia (véase la página 206).

Sin embargo, la administración de citrato potásico, con o sin citrato sódico (Polycitra), está indicada en la hipokalemia, la litiasis cálcica o en la nefrocalcinosis^{248,262,263}.

ATR tipo 2 (proximal). Un problema diferente ocurre en la ATR tipo 2: una reabsorción proximal deficiente de HCO_3^- (Tabla 19-6)^{212,261}. Los individuos normales eurolémicos reabsorben prácticamente todo el HCO_3^- filtrado cuando la concentración plasmática de HCO_3^- y, por tanto, la del filtrado glomerular, están por debajo de 26 meq/L a 28 meq/L (véase Cap. 3). Por encima de este nivel, el exceso de HCO_3^- se excreta apropiadamente en la orina. Aproximadamente el 90% de esta reabsorción de HCO_3^- se lleva a cabo en el túbulo proximal.

En los pacientes de ATR tipo 2, tanto la reabsorción proximal como la capacidad de reabsorción total de HCO_3^- , se ven reducidas. Por ejemplo, si la capacidad de reabsorción de HCO_3^- es de 17 meq/L del filtrado glomerular, entonces sólo se pierde HCO_3^- en la orina hasta que la concentración plasmática de HCO_3^- alcance los 17 meq/L. A esta concentración, todo el HCO_3^- filtrado será recuperado y, de esta manera se llega a un nuevo equilibrio dinámico. Por tanto, la ATR tipo 2 es un trastorno autolimitado, en el que la concentración plasmática de HCO_3^- se encuentra normalmente entre 14 meq/L y 20 meq/L²⁶¹.

El hecho de que no se desarrollen acidemias más severas indica que *la capacidad de reabsorción distal está intacta*, especialmente en los túbulos colectores medulares exteriores²¹⁶. Como ejemplo, en los animales de experimentación, la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica puede impedir el 80% de la reabsorción proximal de HCO_3^- . A pesar de ello, sólo se encuentra el 30% del HCO_3^- filtrado en la orina, a causa de la reabsorción distal compensatoria²⁷⁴. Existe probablemente una respuesta igual en los humanos, ya que en la *ausencia total* de reabsorción proximal la concentración plasmática de HCO_3^- baja sólo a 11 meq/L a 12 meq/L²⁷⁵.

Se puede comprender la diferencia clínica entre la ATR tipo 1 y tipo 2 mediante la comparación entre la excreción urinaria y la concentración plasmática de HCO_3^- (Fig. 19-6). En individuos normales, la excreción urinaria de HCO_3^- es insignificante hasta que aumenta su concentración plasmática a más de 26 meq/L. Esta relación se ve desplazada a un nivel inferior en los pacientes de ATR tipo 2. Si, por ejemplo, la capacidad máxima de la reabsorción de HCO_3^- es de 17 meq/L, la administración de álcali para subir la concentración plasmática por encima de este nivel resultará en unas pérdidas urinarias cada vez mayores del HCO_3^- añadido. Cuando la concentración plasmática de HCO_3^- alcance el intervalo normal, más del 15% del HCO_3^- filtrado se escapará por la orina, y el pH urinario superará el 7,5. En contraste, se puede acidificar la orina al máximo (pH < 5,3) cuando la concentración plasmática de HCO_3^- está por debajo del 17 meq/L, ya que entonces todo el HCO_3^- filtrado se reabsorbe y la acidificación distal está intacta.

En comparación, la curva que representa la relación entre la excreción urinaria y la concentración plasmática de HCO_3^- en la ATR tipo 1 es semejante a la de los individuos normales, con la diferencia de que el pH urinario alto obliga a bicarbonaturia de magnitud fija. Sin embargo, el defecto distal impide la excreción de toda la carga alimentaria de ácido y, por tanto, se puede producir una acidemia progresiva y severa.

En la ATR tipo 2, el defecto de la reabsorción de HCO_3^- puede que sea aislado o que forme parte del síndrome de Fanconi, en el que existen varias alteraciones de las fun-

ciones proximales, tales como la deficiencia de la reabsorción de fosfato, glucosa, aminoácidos y urato^{265,266}. En esta situación, la acidosis metabólica puede estar asociada con hipofosfatemia, hipouricemia, aminoaciduria y/o glucosuria a una concentración plasmática de glucosa normal.

Patogenia. No se sabe con certeza cuáles son los factores que provocan el defecto proximal de reabsorción de HCO_3^- en la ATR tipo 2²⁷⁶. Como hemos comentado en el Capítulo 11, existen tres factores principales para la reabsorción proximal de HCO_3^- : (1) el intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ de la membrana luminal, (2) la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ de la membrana basolateral, que suministra la energía que precisa el intercambio $\text{Na}^+\text{-H}^+$, mediante el mantenimiento de una concentración celular baja de Na^+ , lo cual genera un gradiente favorable al movimiento intracelular pasivo del Na^+ y (3) la enzima anhidrasa carbónica que se encuentra tanto en las células para generar H^+ y HCO_3^- como en el lumen, en el que facilita la reabsorción de HCO_3^- mediante la catalización de la deshidratación del H_2CO_3 formado por la unión entre el HCO_3^- filtrado y el H^+ secretado.

Es probable que sea un fallo en uno de estos tres factores lo que causa el defecto de reabsorción de HCO_3^- en la ATR tipo 2²⁷⁶. Por ejemplo, se han descrito una actividad defectuosa de la anhidrasa carbónica y, en la cistinosis, un agotamiento de ATP en ciertos pacientes²⁷⁷⁻²⁷⁹. Además, la administración, tanto del inhibidor de la anhidrasa carbónica, acetazolamida, en los casos de glaucoma, como de un antibiótico tópico de sulfonamida en los casos de quemaduras importantes, suele provocar una acidosis metabólica leve^{280,281}. Se puede observar una disfunción tubular proximal en los pacientes de mieloma múltiple que constituye la causa más frecuente de ATR tipo 2 en adultos^{282,283}. Esto probablemente se debe a la reabsorción de cadenas ligeras en las células del túbulo proximal, donde su acumulación provoca, a través de un mecanismo poco conocido, el deterioro de la función tubular²⁸⁴. Otra causa de la ATR tipo 2 sería el fármaco anticancerígeno ifosfamida^{285,286}. No está claro si el daño tubular es debido al fármaco o a su metabolito cloracetaldehído²⁸⁷. Pueden producirse otras alteraciones, además de las pérdidas de HCO_3^- , como el agotamiento de fosfato (que puede resultar en raquitismo en los niños), glucosuria renal y aminoaciduria. Se pueden observar manifestaciones de daño distal como, la ATR tipo 1 y una poliuria debida a una diabetes insípida nefrogénica²⁸⁵.

Balance de K^+ . El agotamiento urinario de K^+ y la hipocalcemia están frecuentemente asociados a la ATR tipo 2, aunque su magnitud es variable^{236,288}. El paciente, antes de recibir tratamiento, se encuentra en un estado estacionario, en el cual se reabsorbe prácticamente todo el HCO_3^- que se filtra. No obstante, en esta situación suele existir un hiperaldosteronismo persistente y una hipocalcemia leve²⁸⁸. Como hemos expuesto anteriormente, estas alteraciones provocan una disminución de la reabsorción proximal activa y pasiva de NaCl , con una propensión al agotamiento sódico²⁴⁰. La terapia con álcali constituye un problema adicional, ya que entonces el HCO_3^- filtrado supera su umbral de reabsorción y, consecuentemente, la entrega de HCO_3^- y agua se ven considerablemente aumentadas (Fig. 19-6). Este aumento del flujo distal con la presencia del anión HCO_3^- , relativamente no reabsorbible, combinado con el hiperaldosteronismo persistente, aumenta aún más las pérdidas urinarias de K^+ (Fig. 19-7)²⁸⁸.

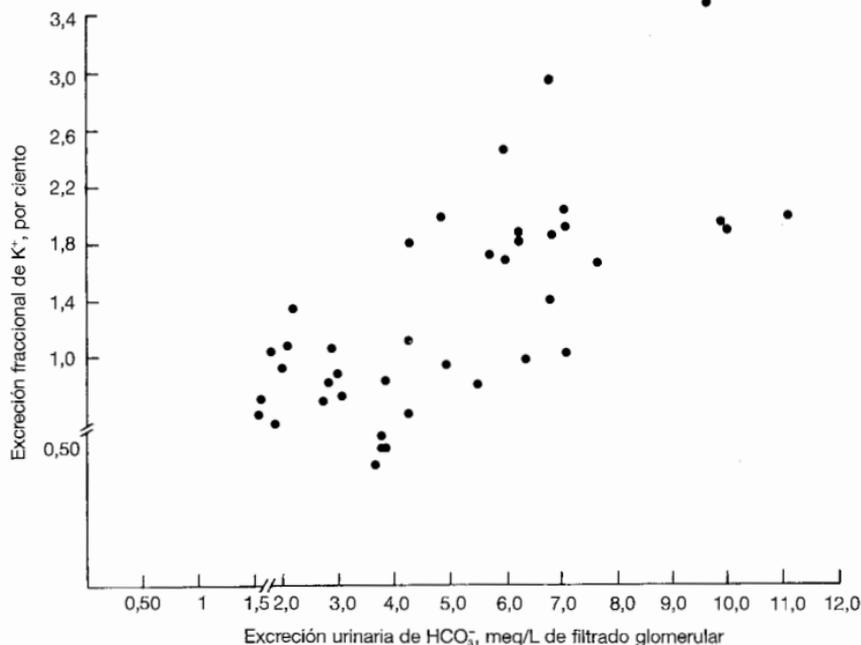


Figura 19-7. Relación entre la excreción fraccional del K⁺ filtrado y la excreción urinaria de HCO₃⁻ en pacientes con ATR tipo 2, en los que se mantiene la concentración plasmática de HCO₃⁻ a unos niveles normales (22 a 26 meq/L). (Adaptado de Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr, J Clin Invest 50:231, 1971, utilizado con autorización de The American Society for Clinical Investigation.)

Osteopatías. El raquitismo en los niños y la osteomalacia u osteopenia en los adultos son relativamente frecuentes en la ATR tipo 2 y ocurren en hasta 20% de los pacientes²⁴⁷. Aunque estas alteraciones esqueléticas también se encuentran en las distintas condiciones de acidemia, ocurren con más frecuencia en la ATR tipo 2, en parte por las pérdidas de fosfato que provoca una hipofosfatemia, y por la carencia adquirida de vitamina D, ya que el túbulo proximal es el principal lugar de formación de calcitriol, el cual es la forma más activa de esta vitamina (véase Cap. 6). Además, la misma acidemia puede perjudicar el crecimiento de los niños^{261,273}.

La nefrocalcinosis y la nefrolitiasis son frecuentes en la ATR tipo 1, pero no en la tipo 2²⁴⁷. Existen dos factores que, combinados, protegen de estas complicaciones: la capacidad de disminuir el pH urinario, el cual aumenta la solubilidad del fosfato cálcico, y la presencia de aminoácidos y aniones orgánicos (como el citrato), los cuales pueden formar complejos solubles con el calcio y, por tanto, reducir el calcio libre disponible para precipitarse con el fosfato o el oxalato²⁴⁷.

Etiología. Varios trastornos congénitos y adquiridos pueden producir la ATR tipo 2 (Tabla 19-9). La ATR idiopática y la cistinosis son las causas más comunes en los niños;

Tabla 19-9. Causas principales de la acidosis tubular renal tipo 2

Primaria

- A. Idiopática o esporádica, puede que sea transitoria en niños

Hereditaria

- A. Cistinosis
- B. Intolerancia hereditaria a la fructosa (durante la ingesta de fructosa)
- C. Osteoporosis familiar (en la que podría existir una actividad deficiente de la anhidrasa carbónica)
- D. Tirosinemia
- E. Glucogenosis, tipo 1
- F. Enfermedad de Wilson
- G. Déficit de piruvato carboxilasa
- H. Síndrome de Lowe
- I. Galactosemia

Trastornos adquiridos

- A. Mieloma múltiple, latente o plenamente activo
- B. Hipocalcemia y déficit de vitamina D
- C. Fármacos y toxinas
 1. Ifosfamida
 2. Acetazolamida u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica
 3. Estreptozotocina
 4. Tetraciclinas pasadas de fecha
 5. Plomo
 6. Cadmio
 7. Mercurio
- D. Amiloidosis
- E. Rechazo de trasplante renal
- F. Síndrome de Sjögren

los inhibidores de la anhidrasa carbónica y el mieloma múltiple (que podría estar latente) son las causas más frecuentes en los adultos^{23B,2B2}.

Diagnóstico. Hay que sospechar la ATR tipo 2 en cualquier paciente con una acidosis metabólica de *gap* aniónico no justificada, incluso con un pH urinario por debajo de 5,3. En esta situación, sería muy útil encontrar signos que indiquen otros defectos tubulares proximales, tales como la hipofosfatemia, la hipouricemia o la glucosuria renal. Se establece el diagnóstico de ATR tipo 2 mediante la administración de una infusión de NaHCO_3 (a razón de 0,5 a 1,0 meq/Kg/h) para subir la concentración plasmática de HCO_3^- hacia la normalidad. El pH urinario, aunque sea inicialmente ácido, se aumentará rápidamente al superar el umbral de reabsorción de HCO_3^- . Consiguientemente, el pH urinario sería de más de 7,5 y la excreción fraccional de HCO_3^- sería del 15% al 20% mientras la concentración plasmática de HCO_3^- se acercaría a su valor normal (Fig. 19-6).

Tratamiento. La rectificación de la acidemia permitirá el crecimiento normal en los niños^{261, 273} y ayudará a la curación de la osteopatía (con suplementos de fosfato y vita-

mina D, si además existe una hipofosfatemia²⁴⁷. Los pacientes que reciban un tratamiento adecuado no mostrarán ningún síntoma (a no ser que haya una complicación sistémica) y podrán llevar una vida normal. Además, en los niños con ATR tipo 2 idiopática puede que ésta sea transitoria, y remita espontáneamente al cabo de unos años²⁷³.

La rectificación de la acidemia, sin embargo, puede resultar difícil, ya que el álcali administrado se excreta rápidamente en la orina. Por lo tanto, se suele necesitar la administración de 10 a 15 meq/Kg/día de álcali, para contrarrestar la excreción urinaria. Una fracción del bicarbonato exógeno, empíricamente determinada, tiene que estar en forma de sales de K^+ , ya que la bicarbonaturia provoca pérdidas urinarias de K^+ (Fig. 19-7)²⁸⁸. Los niños precisan un seguimiento regular, ya que sus necesidades de álcali pueden cambiar de forma significativa por su crecimiento.

Se emplea HCO_3^- o citrato como fuente de álcali. En general, el citrato es preferible ya que tiene mejor tolerabilidad, y resulta ligeramente más inocuo cuando se administran dosis tan altas. La amortiguación del H^+ gástrico mediante el HCO_3^- administrado resulta en la formación de hasta varios cientos de mililitros de CO_2 en el estómago. Se ha descrito en casos aislados una rotura gástrica debida a la distensión brusca del estómago en los pacientes que toman más de 20 meq de $NaHCO_3$ tras una comida copiosa²⁸⁹. Cuando las dosis altas de álcali no son eficaces o no se toleran, podría resultar útil añadir un diurético de tipo tiazida²⁹⁰. La deshidratación leve que resulta, aumentará la reabsorción proximal de Na^+ y, por consiguiente, la del HCO_3^- (véase Cap. 3).

ATR tipo 4. Esta es una acidosis metabólica debida a una carencia de aldosterona o a una resistencia a esta hormona. La aldosterona normalmente aumenta la secreción distal de K^+ y de H^+ y la reabsorción de Na^+ (véase Cap. 6). Este efecto se lleva a cabo tanto mediante la estimulación directa de la bomba $H^+-ATPasa$ ²⁹¹, como mediante el aumento de la electronegatividad luminal generada por la reabsorción de Na^+ ²¹⁶. Consiguientemente, el hipoaldosteronismo altera estos procesos y provoca la hipercalemia (que es el rasgo más destacado) y la acidosis metabólica (véase Cap. 28). Además del efecto directo del hipoaldosteronismo, la hipercalemia desempeña un papel importante en el desarrollo de la acidosis metabólica mediante la alteración de la producción y la excreción de NH_4^+ ²⁹²⁻²⁹⁴. Este efecto se debe, en parte, al aumento de la concentración de K^+ en el líquido tubular, el cual inhibe, por competencia, la unión del NH_4^+ con el sitio de K^+ en el portador $Na^+-K^+-2Cl^-$ en el asa de Henle. Por consiguiente, habrá cada vez menos reciclaje medular de NH_4^+ y menos secreción de NH_3 en los túbulos colectores medulares (véase pág. 341)²⁹⁵. La rectificación de la hipercalemia suele resultar en un aumento de la excreción de NH_4^+ y en la corrección de la acidosis metabólica²⁹⁴.

La acidosis metabólica asociada con el hiperaldosteronismo es generalmente leve y la concentración plasmática de HCO_3^- suele estar por encima de 15 meq/L. En este trastorno, el pH urinario está, generalmente pero no siempre, por debajo de 5,3^{44,296}, lo que la distingue de la forma hipercalemica de la ATR tipo 1²³³. El pH urinario bajo está conforme con el hecho de que la alteración primaria de este trastorno es la producción deficiente de NH_4^+ , ya que el pH bajo se debe a una carencia de amortiguadores y no a una acidificación deteriorada.

Los rasgos clínicos de la ATR tipo 4 están expuestos detalladamente en el Capítulo 28, ya que la hipercalemia es su aspecto más destacado. A pesar de que la sustitución

de mineralocorticoides rectifica la hipercalemia y la acidosis metabólica^{296,297}, en la mayoría de los pacientes existe una deficiencia renal subyacente y, por tanto, la retención sódica puede exacerbar el edema y la hipertensión. Por lo tanto, se suele emplear una combinación de dieta baja en K^+ y un diurético de asa²⁹⁸. Este último, al aumentar la entrega distal de Na^+ , incrementa la electronegatividad luminal y aumenta la secreción de K^+ y de H^+ ²²⁶.

Rabdomiólisis masiva

La rabdomiólisis es una causa poco frecuente de la acidosis metabólica de *gap* aniónico alto²⁹⁹. El presunto mecanismo es la liberación de H^+ y aniones orgánicos de las células lesionadas. Hay que sospechar este diagnóstico cuando se halla un nivel muy elevado de creatina quinasa (junto con otras enzimas musculares), en la ausencia de otra causa de acidemia.

SÍNTOMAS

La acidosis metabólica puede producir alteraciones de las funciones pulmonares, cardiovasculares, neurológicas y músculoesqueléticas. Como la compensación respiratoria puede aumentar la ventilación por minuto en tanto como de cuatro a ocho veces (véase Fig. 11-16)^{11,12}, los pacientes pueden padecer una disnea en esfuerzo y, cuando la acidemia es severa, incluso en reposo. Además, la observación de una hiperpnea (que afecta a la amplitud de la respiración más que al ritmo) durante la exploración física, puede constituir la única pista que indique el estado acidémico subyacente.

Una reducción del pH arterial a menos de 7,00 a 7,10 puede predisponer al desarrollo de arritmias ventriculares potencialmente mortales y a la reducción tanto de la contractilidad, como de la respuesta inotrópica a las catecolaminas^{93,300,301}. Este último efecto puede deberse parcialmente a un descenso en la entrega de calcio a los miofilamentos y a una resistencia de los miofilamentos al calcio; no se sabe la manera en que pueden ocurrir estas alteraciones³⁰¹. La alteración ventricular resultante puede, mediante el *shock*, provocar una acidosis láctica y, por tanto, es necesario rectificar parcialmente la acidosis para que mejore la perfusión tisular⁹³. Sin embargo, como hemos comentado más arriba, la administración de álcali puede de hecho empeorar la acidosis intracelular en los pacientes con insuficiencia circulatoria^{99,100}.

Se han descrito síntomas neurológicos en la acidosis metabólica que oscilan entre el letargo y el coma. Aparentemente, la gravedad de estos síntomas varía según la caída del pH del líquido cefalorraquídeo (LCR) más que según el pH plasmático³⁰². Generalmente, las alteraciones neurológicas son menos destacadas en la acidosis metabólica que en la acidosis respiratoria, ya que el CO_2 , al ser liposoluble, atraviesa la barrera hematoencefálica con más facilidad que el HCO_3^- que es hidrosoluble y, consecuentemente, resulta en una caída mayor del pH del LCR^{303,304}. Cuando existe sintomatología neurológica en un paciente con acidosis metabólica, habrá, probablemente, otra causa concurrente, como la ingesta de un producto tóxico, un *shock* que reduzca la perfusión cerebral o hiperosmolalidad asociada con la cetoacidosis diabética³⁰⁵.

La acidemia crónica asociada con la insuficiencia renal o con la acidosis tubular renal, puede producir varias alteraciones esqueléticas, debidas en parte a la liberación del calcio y el fosfato durante la amortiguación ósea del exceso de hidrogeniones^{135,249,250,264,306}. La alteración más importante es el crecimiento deficiente en los niños^{137,271,307}. Entre las otras alteraciones figuran la osteítis fibrosa (provocada por el hiperaldosteronismo secundario), el raquitismo en los niños y la osteomalacia o la osteopenia en los adultos^{247,308}.

En los pacientes que no padecen insuficiencia renal, la rectificación de la acidemia revierte estas alteraciones³⁰⁹. Sin embargo, en los pacientes con nefropatías avanzadas, la terapia no tiene en general el mismo éxito, ya que existen otros factores que participan en el desarrollo de las alteraciones óseas, tales como el hiperparatiroidismo, la carencia de vitamina D y una dieta deficiente por anorexia^{30,309,310} (la fisiopatología de la osteodistrofia renal se ha tratado en el Cap. 6).

En los lactantes y los niños pequeños, la acidemia está asociada con varios síntomas no específicos como la anorexia, náuseas, adelgazamiento, astenia y apatía²⁶¹. Estos dos últimos síntomas se deben parcialmente a la pérdida de masa corporal a causa de un metabolismo proteico muscular alterado^{141,145,146}. Estas alteraciones se revierten con la recuperación del equilibrio ácido-básico.

TRATAMIENTO

Los aspectos específicos de cada trastorno se han comentado en las secciones correspondientes más arriba. Sin embargo, es importante repasar los principios generales, especialmente la forma, la cantidad y la tasa en que se debe administrar la terapia de álcali.

Principios generales

En la mayoría de las situaciones clínicas se logra la rectificación de la acidemia mediante la administración de NaHCO_3 . No obstante, existen excepciones a esta recomendación, por ejemplo, no se requiere el tratamiento con álcali en la acidosis láctica ni en la cetoacidosis (ya que el metabolismo de los aniones orgánicos regenerará el HCO_3^-), y es preferible el citrato sódico y/o potásico en el tratamiento crónico de la acidosis tubular renal. También se han empleado el THAM y el lactato sódico, aunque éstos no presentan ninguna ventaja sobre el NaHCO_3 ^{311,312}.

El objetivo inicial del tratamiento de una acidemia severa es elevar el pH sistémico a 7,20, aproximadamente. A este nivel es menos probable que se produzcan arritmias y se restauran la contractilidad y la sensibilidad cardíacas a las catecolaminas. Para conseguir este pH se necesita normalmente sólo un pequeño suplemento a la concentración plasmática de HCO_3^- . Por ejemplo, se han recibido los siguientes valores en sangre arterial en un paciente con una diarrea crónica:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,10 \\ P_{\text{CO}_2} &= 20 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 6 \text{ meq/L} \end{aligned}$$

El nivel hasta el que hay que subir la concentración plasmática de HCO_3^- para que el pH alcance los 7,20, se puede calcular a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = 6,10 + \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03\text{P}_{\text{CO}_2}}$$

Supongamos que el P_{CO_2} se mantiene constante, entonces

$$7,20 = 6,10 + \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times 20}$$

Como no resulta fácil resolver esta ecuación a la cabecera del paciente, sería mejor expresar la relación entre estos parámetros en términos no logarítmicos [Ecuación (19-2)]:

$$[\text{H}^+] = 24 \times \frac{\text{P}_{\text{CO}_2}}{[\text{HCO}_3^-]}$$

Ya que la concentración de H^+ equivale a 63 nanoeq/L cuando el pH está a 7,20 (véase Tabla 19-1),

$$63 = 24 \times \frac{20}{[\text{HCO}_3^-]}$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 8 \text{ meq/L}$$

Este cálculo infravalora levemente el requerimiento inicial de HCO_3^- , ya que el impulso de la hiperventilación compensatoria se disminuye conforme se rectifica la acidemia, lo que resulta en un aumento del P_{CO_2} . Supongamos que el P_{CO_2} se eleva de 20 a 25 mm Hg, entonces

$$63 = 24 \times \frac{25}{[\text{HCO}_3^-]}$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 10 \text{ meq/L}$$

Por tanto, *un paciente con una compensación respiratoria normal sólo necesita un incremento pequeño de la concentración plasmática de HCO_3^- para salir de peligro.*

La administración rápida de HCO_3^- es sólo necesaria en los pacientes con una acidosis metabólica severa. En esta situación, cualquier reducción adicional de la concentración plasmática de HCO_3^- por pequeña que sea, provocará un cambio porcentual

importante, y el paciente entrará en un grado de acidemia potencialmente mortal. Por ejemplo, un descenso de la concentración plasmática de HCO_3^- de 24 meq/L a 22 meq/L en un paciente con un pH de 7,40 y una P_{CO_2} de 40 mm Hg, de partida, experimentaría un efecto mínimo en el pH y la concentración de H^+ :

$$\begin{aligned} [\text{H}^+] &= 24 \times \frac{40}{22} \\ &= 44 \text{ nanoeq/L} \quad (\text{pH} = 7,36) \end{aligned}$$

Sin embargo, una reducción equivalente en un paciente con un pH de 7,11, una concentración plasmática de HCO_3^- de 4 meq/L y un P_{CO_2} de 13 mm Hg, de partida, sufriría una caída del pH a 6,81:

$$\begin{aligned} [\text{H}^+] &= 24 \times \frac{13}{2} \\ &= 156 \text{ nanoeq/L} \quad (\text{pH} = 6,81) \end{aligned}$$

Independientemente de la severidad inicial, no es necesaria la rectificación rápida del pH a más de 7,20 a 7,25. Esta rectificación, además de innecesaria, puede provocar unas reducciones peligrosas en el pH del LCR y en el suministro tisular de oxígeno. La administración de NaHCO_3 tiende a reducir la ventilación por minuto y a aumentar el P_{CO_2} . Como el CO_2 atraviesa la barrera hematoencefálica mucho más rápido que el HCO_3^- , el cerebro sólo sentirá una elevación aguda de P_{CO_2} . Consecuentemente, el pH del LCR se volvería más ácido, lo que podría empeorar los síntomas neurológicos³⁰². La elevación del pH arterial, además, provoca un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina, es decir, aumenta la afinidad de la hemoglobina al oxígeno, lo que puede reducir el suministro tisular del mismo.

Déficit de bicarbonato

La cantidad de HCO_3^- requerida para la rectificación de la acidemia se calcula mediante la siguiente fórmula:

Déficit de HCO_3^- = volumen de distribución de HCO_3^- × déficit de HCO_3^- por litro (19-19)

El volumen de distribución apreciable de HCO_3^- representa la capacidad corporal total de amortiguación. Por lo tanto, está constituido tanto por la cantidad de HCO_3^- extracelular, como por los amortiguadores intracelulares (proteínas y fosfato) y óseos (carbonato)³. Se ha determinado empíricamente mediante la administración de HCO_3^- y la observación del aumento resultante en la concentración plasmática de HCO_3^- . Por ejemplo, si 100 meq de HCO_3^- elevan la concentración plasmática de HCO_3^- en 5 meq/L, entonces el volumen de distribución apreciable de bicarbonato es de 20 L.

Cuando la concentración plasmática de HCO_3^- está a su nivel normal de 24 meq/L, el exceso de iones H^+ se amortigua de forma proporcional en todo el volumen hídrico, y el volumen de distribución apreciable del HCO_3^- equivale aproximadamente al 50% del peso corporal (Fig. 19-8). Sin embargo, el volumen de distribución del HCO_3^- se aumen-

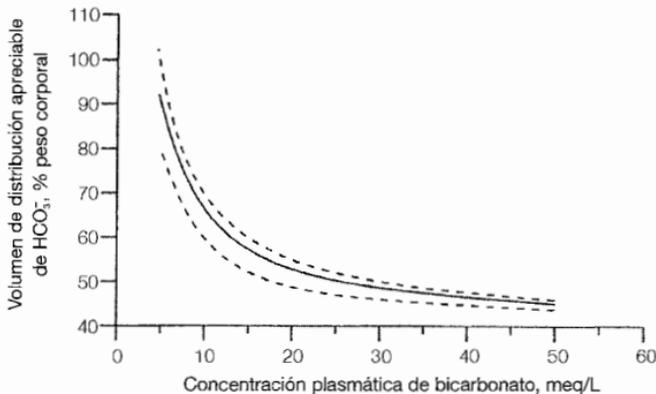


Figura 19-8. Cambios del volumen de distribución apreciable de bicarbonato según la concentración plasmática de HCO_3^- . A concentraciones menores que 10 meq/L, la mayor parte de la amortiguación la proporcionan los amortiguadores intracelulares y óseos, resultando en un aumento del volumen de distribución que puede llegar a superar los 70% del peso corporal durante la acidosis metabólica severa. (De Fernandez PC, Cohen RM, Feldman GM, *Kidney Int* 36:747, 1989. Reimpreso con autorización de Kidney International.)

ta en la acidosis metabólica, ya que los otros amortiguadores van contribuyendo cada vez más. Consecuentemente, el volumen de distribución del HCO_3^- es aproximadamente el 60% del peso corporal durante la acidosis metabólica leve a moderada, pero cuando la concentración plasmática de HCO_3^- está por debajo de 8 a 10 meq/L, su volumen de distribución puede alcanzar el 70% (Fig. 19-8)^{2,3}.

Se puede calcular el volumen de distribución del HCO_3^- de la siguiente manera:

$$\text{Volumen de distribución del } \text{HCO}_3^- = [0,4 + (2,6/P_{\text{HCO}_3^-})] \times \text{peso corporal} \quad (19-20)$$

Puede que supere el agua corporal total o incluso el peso corporal en la acidosis metabólica severa, ya que casi toda la amortiguación se lleva a cabo dentro de las células y en los huesos, en los que existe una fuente prácticamente inagotable de tampones.

En el paciente con diarrea comentado anteriormente, por ejemplo, el objetivo inicial del tratamiento es subir la concentración plasmática de HCO_3^- de 6 a 10 meq/L. Si el paciente tiene un peso de 70 Kg, entonces

$$\begin{aligned} \text{Déficit de } \text{HCO}_3^- &= 0,7 \times 70 \times (10 - 6) \\ &= 196 \text{ meq} \end{aligned}$$

Por tanto, se pueden administrar 196 meq de HCO_3^- por vía intravenosa en las primeras horas. Si esta dosis logra subir el pH a un nivel fuera de peligro sería innecesario dar más HCO_3^- , ya que la recuperada excreción renal de H^+ se encargará de reponer de forma gradual las pérdidas de HCO_3^- . De una manera semejante, *no se requiere álcali exógeno*, si el pH inicial es mayor de 7,20, si el paciente es asintomático o si el proceso subyacente es controlable, como el caso de la diarrea.

Huelga decir que éstas no son más que pautas generales y no suplen las mediciones seriadas del pH extracelular, especialmente porque la fórmula supone un peso corporal razonablemente exacto y que el paciente se encuentra en un estado estacionario.

Si, por ejemplo, persiste la producción de ácido, como en la diarrea severa, los requerimientos de HCO_3^- se verán aumentados con el paso del tiempo.

El grado en que la concentración plasmática de HCO_3^- se aumenta con la administración del HCO_3^- exógeno, dependerá también del momento en que se realicen las determinaciones. Como se ha comentado anteriormente, el exceso de iones H^+ se amortigua inicialmente en el líquido extracelular y, posteriormente, en las células. Se sigue la misma secuencia cuando se administra HCO_3^- para rectificar la acidosis metabólica. Inicialmente, el HCO_3^- está restringido al espacio vascular, y se consigue un aumento considerable en la concentración plasmática de HCO_3^- . Sin embargo, este aumento se ve atenuado a medida que el HCO_3^- exógeno llega a un equilibrio en el líquido extracelular total, lo cual ocurre al cabo de 15 minutos, y llega a equilibrarse con los amortiguadores intracelulares y óseos al cabo de 2 a 4 horas.

Supongamos, por ejemplo, que el volumen extracelular es de 15 litros y el volumen total de distribución de HCO_3^- es de 49 litros, en ese paciente con diarrea de 70 Kg de peso comentado anteriormente; por tanto, la infusión rápida de 100 meq de HCO_3^- aumentará su concentración plasmática de HCO_3^- en 7 meq/L al cabo de 15 minutos y sólo en 2 meq/L al cabo de 2 a 4 horas. De esta manera, el pH extracelular será mayor si se determina al cabo de 15 minutos, antes de que llegue el HCO_3^- a equilibrarse con los amortiguadores intracelulares. Por consiguiente, hay que comprender que una determinación del pH poco después de la administración de HCO_3^- puede hacer sobreestimar el efecto final de la terapia.

Concentración plasmática de potasio

El agotamiento potásico es frecuente en los pacientes con acidosis metabólica por unas pérdidas digestivas y/o renales de K^+ . A pesar de ello, estos pacientes pueden presentar inicialmente una concentración plasmática de K^+ relativamente normal, ya que la acidemia metabólica (excepto las acidosis orgánicas) provoca un movimiento extracelular de K^+ (véase pág. 379)^{5,8}.

Una situación parecida surge frecuentemente en la cetoacidosis diabética, en la que la combinación de carencia de insulina y la hiperglucemia (más que la acidemia) provocan el movimiento extracelular de K^+ . Consecuentemente, los pacientes con este trastorno acuden frecuentemente con una hipercalemia, a pesar de un agotamiento potásico de moderado a considerable (véase Cap. 25)⁹. La administración de insulina rectifica este efecto y produce una redistribución del K^+ , revelando la situación real del balance potásico. Por tanto, es preciso el seguimiento de la concentración plasmática de K^+ en la fase inicial de la terapia.

Los riesgos son más inmediatos en un paciente acidémico que acude ya con una hipocalcemia. En esta situación, existe un déficit potásico muy importante y, por tanto, un riesgo de reducir aún más la concentración plasmática de K^+ al intentar rectificar el pH (o la administración de insulina en una cetoacidosis diabética). Por consiguiente, la terapia inicial consta de KCl simplemente (si la acidemia no es severa), o en combinación con NaHCO_3 , con un seguimiento riguroso del pH, de la concentración plasmática de K^+ , de la fuerza muscular y electrocardiogramas. Puede resultar precisa la administración, en algunos pacientes, de hasta 40 meq/h de KCl para evitar una hipocalcemia potencialmente mortal (véase Cap. 27).

Acidosis metabólica e insuficiencia cardiaca

La terapia con bicarbonato sódico constituye un riesgo en los pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, ya que puede provocar aún más congestión pulmonar. Afortunadamente, la terapia con álcali no es necesaria cuando el trastorno subyacente es la acidosis láctica debida a un edema pulmonar aguda. En esta situación, mejorar las funciones pulmonares resulta en una resolución espontánea de la acidemia, mediante el metabolismo del lactato, que genera HCO_3^- ⁵⁶.

Sin embargo, cuando la acidemia es severa, la terapia específica es necesaria (pH arterial < 7,10 a 7,15), especialmente en los pacientes que no tengan una acidosis orgánica capaz de autocorregirse, como la acidosis láctica o la cetoacidosis. Se pueden administrar con cautela unas dosis en bolo de NaHCO_3 (45 a 90 meq). Este régimen terapéutico tiene poco riesgo, ya que la mitad del HCO_3^- entrará a las células para reponer los amortiguadores intracelulares^{1,2}. Consecuentemente habrá menos expansión de volumen comparado con una cantidad equivalente de NaCl, el cual está restringido al líquido extracelular.

Como alternativa, la diálisis peritoneal o la hemodiálisis rectificarán a la vez la retención hídrica y la acidemia. En los pacientes con cardiopatías graves, se prefiere la diálisis peritoneal, ya que la hemodiálisis conlleva riesgos de inestabilidad hemodinámica. Es preferible que el líquido dializador lleve HCO_3^- como fuente de álcali mejor que el lactato o el acetato, los cuales posiblemente no sean metabolizados de forma normal durante una insuficiencia cardiaca grave³¹³.

PROBLEMAS

19-1. Se han recibido los siguientes resultados analíticos de dos pacientes. ¿Administraría NaHCO_3 a alguno de ellos?

- a) En plasma $[\text{Na}^+] = 140 \text{ meq/L}$
 $[\text{K}^+] = 4,2 \text{ meq/L}$
 $[\text{Cl}^-] = 114 \text{ meq/L}$
 $[\text{HCO}_3^-] = 16 \text{ meq/L}$
- b) En plasma $[\text{Na}^+] = 140 \text{ meq/L}$
 $[\text{K}^+] = 4,7 \text{ meq/L}$
 $[\text{Cl}^-] = 122 \text{ meq/L}$
 $[\text{HCO}_3^-] = 7 \text{ meq/L}$
 pH arterial = 7,32
 $P_{\text{CO}_2} = 14 \text{ mm Hg}$

19-2. Un hombre de 31 años de edad con un historial de epilepsia tiene una crisis de Gran mal. Sus resultados analíticos nada más acabar la crisis han sido

pH arterial = 7,14
 $P_{\text{CO}_2} = 45 \text{ mm Hg}$
 En plasma $[\text{Na}^+] = 140 \text{ meq/L}$
 $[\text{K}^+] = 4,0 \text{ meq/L}$
 $[\text{Cl}^-] = 98 \text{ meq/L}$
 $[\text{HCO}_3^-] = 17 \text{ meq/L}$

- a) ¿Cuál es el trastorno ácido-básico que padece?
 b) ¿Necesita este paciente NaHCO_3 ?
 c) ¿Qué pasaría con su concentración plasmática de K^+ a medida que se corrige la acidemia?

19-3. Si se suspende bruscamente la administración de HCO_3^- tras haber administrado el suficiente para rectificar la concentración plasmática de HCO_3^- , empareje el curso subsiguiente con el tipo de ATR:

- a) ATR tipo 1 en adultos (pH urinario mínimo = 6,5)
- b) ATR tipo 1 en lactantes (pH urinario mínimo = 7,2)
- c) ATR tipo 2

1. Un descenso rápido de la concentración plasmática de HCO_3^- , para que se mantenga a 16 meq/L
2. Un descenso rápido de la concentración plasmática de HCO_3^- que cae por debajo de 10 meq/L
3. Un descenso lento y progresivo de la concentración plasmática de HCO_3^- a menos de 10 meq/L

Si se eleva la concentración plasmática de HCO_3^- a 22 meq/L mediante la administración de NaHCO_3 , ¿cómo distinguiría entre estos tres trastornos?

19-4. Empareje la analítica con una causa apropiada de la acidosis metabólica de *gap* aniónico normal. Las unidades en la tabla aparecen en meq/L.

| | [Na ⁺] | [K ⁺] | [Cl ⁻] | [HCO ₃ ⁻] | pH urinario | <i>gap</i> aniónico urinario |
|---|--------------------|-------------------|--------------------|----------------------------------|-------------|------------------------------|
| 1 | 140 | 2,9 | 115 | 14 | 6,4 | -45 |
| 2 | 137 | 5,3 | 113 | 17 | 5,2 | +18 |
| 3 | 139 | 3,1 | 120 | 11 | 6,1 | +23 |

- a) Hipoaldosteronismo (ATR tipo 4)
- b) Diarrea debida al abuso de laxantes
- c) ATR tipo 1

19-5. Un hombre de 58 años de edad con un historial de bronquitis crónica desarrolla una diarrea severa provocada por una colitis pseudomembranosa. Se observa que el volumen del líquido diarreico es de 1 L/h. Los resultados analíticos iniciales fueron

En plasma [Na⁺] = 138 meq/L
 [K⁺] = 3,8 meq/L
 [Cl⁻] = 115 meq/L
 [HCO₃⁻] = 9 meq/L
 pH arterial = 6,97
 P_{CO₂} = 40 mm Hg

- a) ¿Cuál es el trastorno ácido-básico que padece?
- b) Suponiendo que el P_{CO₂} se mantenga a 40 mm Hg, ¿a qué nivel hay que elevar la concentración plasmática de HCO_3^- para aumentar el pH a 7,20?
- c) ¿Cuál es la cantidad de HCO_3^- requerida para aumentar la concentración plasmática de HCO_3^- al nivel deseado, suponiendo que este paciente pese 80 Kg?
- d) Tras la administración de esta cantidad de HCO_3^- a lo largo de 4 horas, la concentración plasmática de HCO_3^- todavía está a 9 meq/L. ¿Cuál es la causa de esta incapacidad de rectificar la acidemia?
- e) ¿Cuál sería su evaluación de las reservas totales de K⁺ en este paciente?

19-6. Una señora de 50 años de edad tiene una insuficiencia renal severa. Se han recibido los siguientes resultados analíticos:

En plasma [Na⁺] = 137 meq/L
 [K⁺] = 5,4 meq/L
 [Cl⁻] = 102 meq/L
 [HCO₃⁻] = 10 meq/L
 pH arterial = 7,22
 P_{CO₂} = 25 mm Hg

- a) ¿Por qué se desarrolla una acidosis metabólica en los pacientes con insuficiencia renal? Treinta minutos después de la administración de 88 meq de HCO_3^- , los resultados analíticos son:

pH arterial = 7,38
 P_{CO₂} = 28 mm Hg
 [HCO₃⁻] = 16 meq/L

Se decide no administrar más HCO_3^- a causa de esta mejoría del pH. Sin embargo, los resultados analíticos del día siguiente son:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,28 \\ P_{\text{CO}_2} &= 26 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 12 \text{ meq/L} \end{aligned}$$

b) ¿Qué factores pueden explicar esta reducción del pH arterial?

BIBLIOGRAFÍA

- Schwartz WB, Orming KJ, Porter R. The internal distribution of hydrogen ions with varying degrees of metabolic acidosis. *J Clin Invest* 36:373, 1957.
- Adrogué JH, Brensilver J, Cohen JJ, Madias NE. Influence of steady-state alterations in acid-base equilibrium on the fate of administered bicarbonate in the dog. *J Clin Invest* 71:867, 1983.
- Fernandez PC, Cohen RM, Feldman GM. The concept of bicarbonate distribution space: The crucial role of body buffers. *Kidney Int* 36:747, 1989.
- Burnell JM, Villamil MF, Uyeno BT, Scribner BH. The effect in humans of extracellular pH change on the relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. *J Clin Invest* 35:935, 1956.
- Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 71:456, 1981.
- Magner PO, Robinson L, Halperin RM, et al. The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: A re-evaluation. *Am J Kidney Dis* 11:220, 1988.
- Fulop M. Serum potassium in lactic acidosis and ketoacidosis. *N Engl J Med* 300:1087, 1979.
- Adrogné HJ, Chap Z, Ishida T, Field J. Role of endocrine pancreas in the kalemic response to acute metabolic acidosis in conscious dogs. *J Clin Invest* 75:798, 1985.
- Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: Clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* 51:73, 1972.
- Pierce NF, Fedson DS, Brigham KL, et al. The ventilatory response to acute base deficit in humans: The time course during development and correction of metabolic acidosis. *Ann Intern Med* 72:633, 1970.
- Kety SS, Polis BD, Nadler CS, Schmidt CF. The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma. *J Clin Invest* 27:500, 1948.
- Bushinsky DA, Coe FL, Katzenberg C, et al. Arterial P_{CO_2} in chronic metabolic acidosis. *Kidney Int* 22:311, 1982.
- Madias N, Schwartz WB, Cohen JJ. The maladaptive renal response to secondary hypocapnia during chronic HCl acidosis in the dog. *J Clin Invest* 60:1393, 1977.
- Kurtz I, Maher T, Hulter HN. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 24:670, 1983.
- Hamm LL, Simon EE. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion. *Am J Physiol* 253:F595, 1987.
- Tizianello A, Deferrari G, Garibotto G, et al. Renal ammoniogenesis in an early stage of metabolic acidosis in man. *J Clin Invest* 69:240, 1982.
- Krapf R, Berry CA, Alpern RJ, Rector FC Jr. Regulation of cell pH by ambient bicarbonate, carbon dioxide tension, and pH in rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 81:381, 1988.

18. Horie S, Moe O, Tejedor A, Alpern RJ. Preincubation in acid medium increases Na/H antiporter activity in cultured renal proximal tubule cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:4742, 1990.
19. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 30:510, 1981.
20. Clarke E, Evans BM, MacIntyre IM. Acidosis in experimental electrolyte depletion. *Clin Soc* 14:421, 1955.
21. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine* 56:38, 1977.
22. Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int* 27:472, 1985.
23. Gabow PA, Kaehny WD, Fennessey PV, et al. Diagnostic importance of an increased anion gap. *N Engl J Med* 303:854, 1980.
24. Winter SD, Pearson R, Gabow PA, et al. The fall of the serum anion gap. *Arch Intern Med* 150:311, 1990.
25. Rackow EC, Mecher C, Astiz ME, et al. Unmeasured anion during severe sepsis with metabolic acidosis. *Circ Shock* 30:107, 1990.
26. Wang F, Butler T, Rabbani GH, Jones PK. The acidosis of cholera: Contributions of hyperproteinemia, lactic acidemia, and hyperphosphatemia to an increased anion gap. *N Engl J Med* 315:1591, 1986.
27. Oh MS, Carroll HJ, Goldstein DA, Fein IA. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med* 89:925, 1978.
28. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidemia in diabetic ketoacidosis. *Nephron* 54:1, 1990.
29. Androgué HJ, Wilson H, Boyd AE, et al. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 307:1603, 1982.
30. Androgué HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: Role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* 25:591, 1984.
31. Ferrier B, Martin M, Janbon B, Baverel G. Transport of β -hydroxybutyrate and acetoacetate along rat nephron: A micropuncture study. *Am J Physiol* 262:F762, 1992.
32. Carlisle EJJ, Donnelly SM, Vasuvattakul S, et al. Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: Sticking to the facts. *J Am Soc Nephrol* 1:1019, 1991.
33. Lennon EJ, Lemann J Jr, Litzow JR. The effects of diet and stool composition on the net external acid balance of normal subjects. *J Clin Invest* 45:1601, 1966.
34. Halperin ML, Jungas RL. The metabolic production and renal disposal of hydrogen ions: An examination of the biochemical processes. *Kidney Int* 24:709, 1983.
35. Wallia R, Greenberg A, Piraino B, et al. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 8:98, 1986.
36. Widmer B, Gerhardt RE, Harrington JT, Cohen JJ. Serum electrolyte and acid-base composition: The influence of graded degrees of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 139:1099, 1979.
37. Seligson D, Bluemle LW Jr, Webster GD Jr, et al. Organic acids in body fluids of the uremic patient. *J Clin Invest* 38:1042, 1959.
38. Madias NE, Ayus JC, Androgué HJ. Increased anion gap in metabolic alkalosis: The role of plasma-protein equivalency. *N Engl J Med* 300:1421, 1979.
39. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fenci V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 26:1807, 1998.
40. Kelleher SP, Raciti A, Arbeit LA. Reduced or absent serum anion gap as a marker for severe lithium carbonate intoxication. *Arch Intern Med* 146:1839, 1986.
41. DeTroyer A, Stolarczyk A, Zegers de Beyl D, Stryckmans P. Value of anion-gap determination in multiple myeloma. *N Engl J Med* 296:858, 1977.
42. Wacks I, Oster JR, Perez GO, Kett DH. Spurious hyperchloremia and hyperbicarbonatemia in a patient receiving pyridostigmine bromide therapy for myasthenia gravis. *Am J Kidney Dis* 16:76, 1990.
43. Graber ML, Quigg RJ, Stempsey WE, Weis S. Spurious hyperchloremia and decreased anion gap in hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 98:607, 1983.

44. Batlle DC, Hizon M, Cohen E, et al. The use of the urine anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 318:594, 1988.
45. Halperin ML, Vasuvattakul S, Bayoumi A. A modified classification of metabolic acidosis. A pathophysiologic approach. *Nephron* 60:129, 1992.
46. Inase N, Ozawa K, Sasaki S, Marumo F. Is the urine anion gap a reliable index of ammonium excretion in most situations? *Nephron* 54:180, 1990.
47. Tannen RL. The effect of uncomplicated potassium depletion on urinary acidification. *J Clin Invest* 49:813, 1970.
48. Halperin ML. Modified urine osmolal gap: An accurate method for estimating the urinary ammonium concentration (letter). *Nephron* 69:100, 1995.
49. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 92:227, 1980.
50. Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int* 29:752, 1986.
51. Arief AI, Park R, Leach WJ, Lazarowitz VC. Pathophysiology of experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 239:F135, 1980.
52. Arief AI, Graf H. Pathophysiology of type A hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 253:E271, 1987.
53. Israels S, Haworth JC, Dunn HG, Applegarth DA. Lactic acidosis in childhood. *Adv Pediatr* 22:267, 1976.
54. Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism: I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J Clin Invest* 37:244, 1958.
55. Bornemann M, Hill SC, Kidd GS II. Lactic acidosis in pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 105:880, 1986.
56. Madias NE, Goorno WE, Herson S. Severe lactic acidosis as a presenting feature of pheochromocytoma. *Am J Kidney Dis* 10:250, 1987.
57. Robinson BH, MacKay N, Petrova-Benedict R, et al. Defects in the E₂ lipoyl transacetylase and the x-lipoyl containing component of the pyruvate dehydrogenase complex in patients with lactic acidemia. *J Clin Invest* 85:1821, 1990.
58. Fulop M, Horowitz M, Aberman A, Jaffee E. Lactic acidosis in pulmonary edema due to left ventricular failure. *Ann Intern Med* 79:180, 1973.
59. Tongsgard JH, Huttenlocher PR, Thisted RA. Lactic acidemia in Reye's syndrome. *Pediatrics* 69:64, 1982.
60. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures: A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med* 297:796, 1977.
61. Osnes JB, Hermansen L. Acid-base balance after maximal exercise of short duration. *J Appl Physiol* 32:59, 1972.
62. McKelvie RS, Lindinger MI, Heigenhauser GJF, et al. Renal responses to exercise-induced lactic acidosis. *Am J Physiol* 257:R102, 1989.
63. Revler JB. Hypothermia: Pathophysiology, clinical settings, and management. *Ann Intern Med* 89:519, 1978.
64. Appel D, Rubenstein R, Schragar K, Williams MH Jr. Lactic acidosis in severe asthma. *Am J Med* 75:580, 1983.
65. Buehler JH, Berns AS, Webster JR, et al. Lactic acidosis from carboxyhemoglobinemia after smoke inhalation. *Ann Intern Med* 82:803, 1975.
66. Eldridge F. Blood lactate and pyruvate in pulmonary insufficiency. *N Engl J Med* 274:878, 1966.
67. Graham DL, Laman D, Theodore J, Robin ED. Acute cyanide poisoning complicated by lactic acidosis and pulmonary edema. *Arch Intern Med* 137:1051, 1977.
68. Baud FJ, Barriot P, Toffis V, et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med* 325:1761, 1991.
69. Sundar K, Suarez M, Banogon PE, Shapiro JM. Zidovudine-induced fatal lactic acidosis and hepatic failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Report of two patients and review of the literature. *Crit Care Med* 25:1425, 1997.
70. Lenzo NP, Garas BA, French MA. Hepatic steatosis and lactic acidosis associated with stavudine treatment in an HIV patient: A case report. *AIDS* 11:1294, 1997.

71. Fouty B, Frerman F, Reves R. Riboflavin to treat nucleoside analogue-induced lactic acidosis. *Lancet* 32:291, 1998.
72. Luzzati R, Del Bravo P, Di Perri G, et al. Riboflavine and severe lactic acidosis. *Lancet* 353:901, 1999.
73. Stolberg L, Rolfe R, Gitlin N, et al. D-lactic acidosis due to abnormal gut flora. *N Engl J Med* 306:1344, 1982.
74. Halperin ML, Kamel KS. D-lactic acidosis: Turning sugars into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney Int* 49:1, 1996.
75. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. *Medicine* 77:73, 1998.
76. Mayne AJ, Dandy DJ, Preece MA, et al. Dietary management of D-lactic acidosis in short bowel syndrome. *Arch Dis Child* 65:229, 1990.
77. Cohen RD, Iles RA. Lactic acidosis: Some physiological and clinical considerations. *Clin Sci Mol Med* 53:405, 1977.
78. Kreisberg RA, Owen WC, Siegal AM. Ethanol-induced hyperlacticacidemia: Inhibition of lactate utilization. *J Clin Invest* 50:166, 1971.
79. Field M, Block JB, Levin R, Rall DP. Significance of blood lactate elevations among patients with acute leukemia and other neoplastic proliferative disorders. *Am J Med* 40:528, 1966.
80. Fraley DS, Adler S, Bruns FJ, Zett B. Stimulation of lactate production by administration of bicarbonate in a patient with a solid neoplasm and lactic acidosis. *N Engl J Med* 303:1100, 1980.
81. Nadiminti Y, Wang JC, Chou S-Y, et al. Lactic acidosis associated with Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 303:15, 1980.
82. Rice K, Schwartz SH. Lactic acidosis with small cell carcinoma: Rapid response to chemotherapy. *Am J Med* 79:501, 1985.
83. Gan SC, Barr J, Arief AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis: Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 152:2333, 1992.
84. Stang M, Wysowski DK, Butler Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 22:925, 1999.
85. Chattha G, Arief AI, Cummings C, Tierney LM Jr. Lactic acidosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 118:37, 1993.
86. Landry DW, Oliver JA. The ATP-sensitive K^+ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 89:2071, 1992.
87. Lindinger M, Heigenhauser GJF, McKelvie RS, Jones NL. Blood ion regulation during repeated maximal exercise and recovery in humans. *Am J Physiol* 262:R126, 1992.
88. Bersin RM, Arief AI. Improved hemodynamic function during hypoxia with carbicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation* 77:227, 1988.
89. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 41:989, 1970.
90. Marliss EB, Ohman JL Jr, Aoki TT, Kozak GP. Altered redox state obscuring ketoacidosis in diabetic patients with lactic acidosis. *N Engl J Med* 283:978, 1970.
91. Gopinath R, Hutcheon M, Cheema-Dhadli S, Halperin M. Chronic lactic acidosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and mitochondrial myopathy: Biochemical studies. *J Am Soc Nephrol* 3:1212, 1992.
92. Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 338:26, 1998.
93. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: The case for its continued use. *Ann Intern Med* 106:615, 1987.
94. Mattar JA, Weil MH, Shubin H, Stein L. Cardiac arrest in the critically ill: II. Hyperosmolar states following cardiac arrest. *Am J Med* 56:162, 1974.
95. Burnier M, Van Putten VJ, Scheppati A, Schrier RW. Effect of extracellular acidosis on ^{45}Ca uptake in isolated hypoxic proximal tubules. *Am J Physiol* 254:C839, 1988.
96. Graf H, Leach W, Arief AI. Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis. *Science* 227:754, 1985.

97. Stacpoole PW. Lactic acidosis: The case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med* 105:276, 1986.
98. Fields ALA, Wolman SL, Halperin ML. Chronic lactic acidosis in a patient with cancer: Therapy and metabolic consequences. *Cancer* 47:2026, 1981.
99. Kette F, Weil MH, von Planta M, et al. Buffer agents do not reverse intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation. *Circulation* 81:1660, 1990.
100. Weisfeld ML, Guerci AD. Sodium bicarbonate in CPR. *JAMA* 266:2121, 1991.
101. Shapiro JI. Functional and metabolic responses of isolated hearts to acidosis: Effect of sodium bicarbonate and Carbicarb. *Am J Physiol* 258:1835, 1990.
102. Bishop RL, Weisfeldt ML. Sodium bicarbonate administration during cardiac arrest: Effect on arterial pH, P_{CO_2} , and osmolality. *JAMA* 235:506, 1976.
103. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, et al. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 315:153, 1986.
104. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AD, et al. Assessing acid-base status in circulatory failure: Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 320:1312, 1989.
105. Urban P, Scheidegger D, Buchmann B, Barth D. Cardiac arrest and blood ionized calcium levels. *Ann Intern Med* 109:110, 1988.
106. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al. A controlled trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med* 327:1564, 1992.
107. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, et al. Guidelines for the treatment of acidaemia with THAM. *Drugs* 55:191, 1998.
108. Cahill GF Jr. Ketosis. *Kidney Int* 20:416, 1981.
109. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 309:159, 1983.
110. Foster DW. From glycogen to ketones—and back. *Diabetes* 33:1188, 1984.
111. Madison LL, Mebane D, Unger RH, Lochner A. The hypoglycemic action of ketones: II. Evidence for a stimulatory feedback of ketones on the pancreatic beta cells. *J Clin Invest* 43:408, 1964.
112. Reichard GA Jr, Owen OE, Haff AC, et al. Ketone body production and oxidation in fasting obese humans. *J Clin Invest* 53:508, 1974.
113. Levy LJ, Duga J, Girgis M, Gordon EE. Ketoacidosis associated with alcoholism in nondiabetic subjects. *Ann Intern Med* 78:213, 1973.
114. Miller PD, Heinig RE, Waterhouse C. Treatment of alcoholic acidosis: The role of dextrose and phosphorus. *Arch Intern Med* 138:67, 1978.
115. Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowski R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 91:119, 1991.
116. Lefevre AJ, Adler H, Lieber C. Effect of ethanol on ketone metabolism. *J Clin Invest* 49:1775, 1970.
117. Halperin ML, Hammeke M, Josse RG, Jungas RL. Metabolic acidosis in the alcoholic: A pathophysiologic approach. *Metabolism* 32:308, 1983.
118. Cohen JJ. Methylmalonic acidemia. *Kidney Int* 15:311, 1979.
119. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, et al. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1983, chaps. 22 and 23.
120. Braden GL, Strayhorn CH, Germain MJ, et al. Increased osmolal gap in alcoholic acidosis. *Arch Intern Med* 153:2377, 1993.
121. Schelling JR, Howard RL, Winter SD, Linas SL. Increased osmolal gap in alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 113:580, 1990.
122. Narins RG, Jones ERS, Stom MC, et al. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *Am J Med* 72:496, 1982.
123. Csako G, Elin RJ. Unrecognized false-positive ketones from drugs containing free-sulfhydryl groups (letter). *JAMA* 269:1634, 1993.
124. Morris LR, Murphy MB, Kitabachi AE. Bicarbonate therapy in diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 150:836, 1986.

125. Hale PJ, Crase J, Nattrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 289:1035, 1984.
126. Machiels JP, Dive A, Donckier J, Installe E. Reversible myocardial dysfunction in a patient with alcoholic ketoacidosis: A role for hypophosphatemia. *Am J Emerg Med* 16:371, 1998.
127. Warnock DG. Uremic acidosis. *Kidney Int* 34:278, 1988.
128. Dorhout Mees EJ, Machado M, Slatopolsky E, et al. The functional adaptation of the diseased kidney: III. Ammonium excretion. *J Clin Invest* 45:289, 1966.
129. Welbourn T, Weber M, Bank N. The effect of glutamine administration on urinary ammonium excretion in normal subjects and patients with renal disease. *J Clin Invest* 51:1852, 1972.
130. Schwartz WB, Hall PW, Hays R, Relman AS. On the mechanism of acidosis in chronic renal disease. *J Clin Invest* 38:39, 1959.
131. Wrong O, Davies HEF. The excretion of acid in renal disease. *Q J Med* 28:259, 1959.
132. Espinel CH. The influence of salt intake on the metabolic acidosis of chronic renal failure. *J Clin Invest* 56:286, 1975.
133. Lameire N, Matthys E. Influence of progressive salt restriction on urinary bicarbonate wasting in uremic acidosis. *Am J Kidney Dis* 8:151, 1986.
134. Wong NLM, Quamme GA, Dirks JH. Tubular handling of bicarbonate in dogs with experimental renal failure. *Kidney Int* 25:912, 1984.
135. Litzow JR, Lemann J Jr, Lennon EJ. The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. *J Clin Invest* 46:280, 1967.
136. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 39:9, 1991.
137. McSherry E, Morris RC Jr. Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 61:59, 1978.
138. Alpern RJ, Sakhae K. Clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: Homeostatic mechanisms produce significant morbidity. *Am J Kidney Dis* 29:291, 1997.
139. Lefebvre A, de Vernejoul MC, Gueris J, et al. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 36:1112, 1989.
140. Graham NA, Hoenich NA, Tarbit M, et al. Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol* 8:627, 1997.
141. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia: Influence of metabolic acidosis. *J Clin Invest* 79:1099, 1987.
142. Williams B, Hattersley J, Layward E, Walls J. Metabolic acidosis and skeletal muscle adaptation to low protein diets in chronic uremia. *Kidney Int* 40:779, 1991.
143. Garibotto G, Russo R, Sofia A, et al. Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 45:1432, 1994.
144. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, et al. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 95:39, 1995.
145. Bailey JL, Wang X, England BK, et al. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathways. *J Clin Invest* 97:1447, 1996.
146. Graham KA, Reisch D, Channon SM, et al. Correction of acidosis in CAPD decreases whole body protein degradation. *Kidney Int* 49:1396, 1996.
147. Molvilli E, Zani R, Carli O, et al. Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in haemodialysis patients: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 13:1719, 1998.
148. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 76:667, 1985.
149. Husted FC, Nolph KD, Maher JF. NaHCO_3 and NaCl tolerance in chronic renal failure. *J Clin Invest* 56:414, 1975.
150. Molitoris BA, Froment DH, Mackenzie TA, et al. Citrate: A major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds. *Kidney Int* 36:949, 1989.

155. Walker JA, Sherman RA, Cody RF. The effect of oral bases on enteral aluminum absorption. *Arch Intern Med* 150:2037, 1990.
156. Hill J. Salicylate intoxication. *N Engl J Med* 288:1110, 1973.
157. Garella S. Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous intoxications. *Kidney Int* 33:735, 1988.
158. Gabow PA, Anderson R, Potts DE, Schrier RW. Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Arch Intern Med* 138:1481, 1978.
159. Tenny SM, Miller RM. The respiratory and circulatory actions of salicylate. *Am J Med* 19:498, 1955.
160. Winters RW, White JS, Hughes MC. Disturbances of acid-base equilibrium in salicylate intoxication. *Pediatrics* 23:260, 1959.
161. Eichenholz A, Mulhausen RO, Redleaf PS. Nature of acid-base disturbance in salicylate intoxication. *Metabolism* 12:164, 1963.
162. Chatton J-Y, Besseghir K, Roch-Ramel F. Salicylic acid permeability properties of the rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol* 259:F613, 1990.
163. Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JAJH, et al. Diuresis or urinary alkalisation for salicylate poisoning? *Br Med J* 2:1383, 1982.
164. Higgins RM, Connolly JO, Hendry BM. Alkalinization and hemodialysis in severe salicylate poisoning: Comparison of elimination techniques in the same patient. *Clin Nephrol* 50:178, 1998.
165. Bennett IL Jr, Cary FH, Mitchell GI, Cooper MN. Acute methyl alcohol poisoning: A review based on experiences in an outbreak of 323 cases. *Medicine* 32:431, 1953.
166. McMartin KE, Ambre JJ, Tephly TR. Methanol poisoning in human subjects: Role for formic acid accumulation in the metabolic acidosis. *Am J Med* 68:414, 1980.
167. Eells JT, McMartin KE, Black K, et al. Formaldehyde poisoning. *JAMA* 246:1237, 1981.
168. Glasser L, Sternglanz PD, Combie J, Robinson A. Serum osmolality and its applicability to drug overdose. *Am J Clin Pathol* 60:695, 1973.
169. Gabow PA. Ethylene glycol intoxication. *Am J Kidney Dis* 11:277, 1988.
170. DiNubile MJ. Serum osmolality (letter). *N Engl J Med* 310:1609, 1984.
171. Sklar AH, Linas SL. The osmolal gap in renal failure. *Ann Intern Med* 98:480, 1983.
172. Walker JA, Schwartzbard A, Krauss EA, et al. The missing gap: A pitfall in the diagnosis of alcohol intoxication by osmometry. *Arch Intern Med* 146:1843, 1986.
173. Sweeney TE, Beuchat CA, et al. Limitations of methods of osmometry: Measuring the osmolality of body fluids. *Am J Physiol* 264:R469, 1993.
174. Burns MJ, Schwartzstein RM. General approach to drug intoxications, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
175. Gonda A, Gault H, Churchill D, Hollomby D. Hemodialysis for methanol intoxication. *Am J Med* 64:749, 1978.
176. McCoy HG, Cipolle RJ, Ehlers SM, et al. Severe methanol poisoning: Application of a pharmacokinetic model for ethanol therapy and hemodialysis. *Am J Med* 67:804, 1979.
177. Keyvan-Larijani H, Tannenber AM. Methanol intoxication. *Arch Intern Med* 134:293, 1974.
178. Freed CR, Bobbitt WH, Williams RM, et al. Ethanol for ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 304:976, 1981.
179. Peterson CD, Collins AJ, Himes JM, et al. Ethylene glycol poisoning: Pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. *N Engl J Med* 304:21, 1981.
180. Palmisano J, Gruver C, Adams ND. Absence of anion gap metabolic acidosis in severe methanol poisoning. *Am J Kidney Dis* 9:441, 1987.
181. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. *J Toxicol Clin Toxicol* 37:537, 1999.
182. Baud FJ, Galliot M, Astier A, et al. Treatment of ethylene glycol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. *N Engl J Med* 319:97, 1988.
183. Baud FJ, Bismuth C, Garnier R, et al. 4-methylpyrazole may be an alternative to ethanol therapy for ethylene glycol intoxication in man. *Clin Toxicol* 24:463, 1986.

184. Brent J, McMartin K, Phillips S, et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 340:832, 1999.
185. Borron SW, Megarbane B, Baud FJ. Fomepizole in treatment of uncomplicated ethylene glycol poisoning. *Lancet* 354:831, 1999.
186. Whalen JE, Richards CJ, Ambre J. Inadequate removal of methanol and formate using sorbent based regeneration hemodialysis delivery system. *Clin Nephrol* 11:318, 1979.
187. Gabow PA, Clay, K, Sullivan JB, Lepoff R. Organic acid in ethylene glycol intoxication. *Ann Intern Med* 105:16, 1986.
188. Bove KE. Ethylene glycol toxicity. *Am J Clin Pathol* 45:46, 1966.
189. Parry MF, Wallach R. Ethylene glycol poisoning. *Am J Med* 57:143, 1974.
190. Case Records of Massachusetts General Hospital (Case 38-1979). *N Engl J Med* 301:650, 1979.
191. Jacobsen D, Hewlett TP, Webb R, et al. Ethylene glycol intoxication: Evaluation of kinetics and crystalluria. *Am J Med* 84:145, 1988.
192. Gilmour IJ, Blanchard RJW, Perry WF. Mannitol gives false-positive biochemical estimations of ethylene glycol. *N Engl J Med* 291:51, 1974.
193. Blum JE, Coe FL. Metabolic acidosis after sulfur ingestion. *N Engl J Med* 297: 869, 1977.
194. Szerlip HM, Singer I. Hyperchloremic metabolic acidosis after chlorine inhalation. *Am J Med* 77:581, 1984.
195. Heird WC, Dell B, Driscoll JM Jr, et al. Metabolic acidosis resulting from intravenous alimentation mixtures containing synthetic amino acids. *N Engl J Med* 287:943, 1972.
196. Fraley DS, Adler S, Bruns F, Segal D. Metabolic acidosis after hyperalimentation with casein hydrolysate. *Ann Intern Med* 88:352, 1978.
197. Perez GO, Oster JR, Rogers A. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci* 32:1033, 1987.
198. Teree T, Mirabal-Font E, Ortiz A, Wallace W. Stool losses and acidosis in diarrheal disease of infancy. *Pediatrics* 36:704, 1965.
199. Schwartz WB, Relman AS. Metabolic and renal studies in chronic potassium depletion resulting from overuse of laxatives. *J Clin Invest* 32:538, 1953.
200. Harris RT. Bulimarexia and related serious eating disorders with medical complications. *Ann Intern Med* 99:800, 1983.
201. Bytzer P, Stokholm M, Andersen I, et al. Prevalence of surreptitious laxative abuse in patients with diarrhea of uncertain origin: A cost benefit analysis of a screening procedure. *Gut* 30:1379, 1989.
202. Oster JR, Materson BJ, Rogers AI. Laxative abuse syndrome. *Am J Gastroenterol* 74:451, 1980.
203. Field M, Rao MC, Chang EB. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease. *N Engl J Med* 321:800, 879, 1989.
204. McDougal WS. Metabolic complications of urinary diversion. *J Urol* 147:1199, 1992.
205. Koch MO, McDougal WS. The pathophysiology of hyperchloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. *Surgery* 98:561, 1985.
206. Cruz DN, Huot SJ. Metabolic complications of urinary diversions: An overview. *Am J Med* 102:477, 1997.
207. Mundy AR. Metabolic complications of urinary diversion. *Lancet* 353:1813, 1999.
208. D'Agostino A, Leadbetter WF, Schwartz WB. Alterations in the ionic composition of isotonic saline solution installed in the colon. *J Clin Invest* 32:444, 1953.
209. Kaveggia FF, Thompson JS, Schafer EC, et al. Hyperammonemic encephalopathy in urinary diversion with urea-splitting urinary tract infection. *Arch Intern Med* 150:2389, 1990.
210. Kleinman PK. Cholestyramine and metabolic acidosis. *N Engl J Med* 290:861, 1974.
211. Kurtzman NA. Disorders of distal acidification. *Kidney Int* 38:720, 1990.
212. Kurtzman NA. Renal tubular acidosis: A constellation of syndromes. *Hosp Pract* 22(11):131, 1987.
213. Levine DZ, Jacobson HR. The regulation of renal acid excretion: New observations from studies of distal nephron segments. *Kidney Int* 29:1099, 1986.

214. Garg LC. Respective roles of H-ATPase and H-K-ATPase in ion transport in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2:949, 1991.
215. Steinmetz PR. Cellular organization of urinary acidification. *Am J Physiol* 251:F173, 1986.
216. Harrington JT, Hulter HN, Cohen JJ, Madias NE. Mineralocorticoid-stimulated renal acidification: The critical role of dietary sodium. *Kidney Int* 30:43, 1986.
217. Battle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 30:546, 1986.
218. Lombard WE, Kokko JP, Jacobson HR. Bicarbonate transport in cortical and outer medullary collecting tubules. *Am J Physiol* 244:F289, 1983.
219. Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, et al. Absence of H⁺-ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjögren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 3:264, 1992.
220. Bastani B, Haragsim L, Gluck S, Siamopoulos KC. Lack of H-ATPase in distal nephron causing hypokalemic distal RTA in a patient with Sjögren's syndrome (letter). *Nephrol Dial Transplant* 10:908, 1995.
221. Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, et al. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (band 3, AE1) gene. *J Clin Invest* 100:1693, 1997.
222. Jarolim P, Shayakul C, Prabakaran D, et al. Autosomal dominant distal renal tubular acidosis is associated in three families with heterozygosity for the R589H mutation in the AE1 (band 3) Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger. *J Biol Chem* 273:6380, 1998.
223. Karet FE, Gainza FJ, Gyory AZ, et al. Mutations in the chloride-bicarbonate exchanger, gene AE1 cause autosomal dominant but not autosomal recessive distal renal tubular acidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:6337, 1998.
224. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 21:84, 1999.
225. Sansom S, Muto S, Giebisch G. Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. *Am J Physiol* 253:F753, 1987.
226. Battle DC, Itsarayoungyuen K, Arruda JAL, Kurtzman NA. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis in sickle cell hemoglobinopathies. *Am J Med* 72:188, 1982.
227. Battle DC, Arruda JAL, Kurtzman NA. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med* 304:373, 1981.
228. Rastogi S, Bayliss JM, Nascimento L, Arruda JAL. Hyperkalemic renal tubular acidosis: Effect of furosemide in humans and in rats. *Kidney Int* 28:801, 1985.
229. Sabatini S, Kurtzman NA. Enzyme activity in obstructive uropathy: Basis for salt wastage and the acidification defect. *Kidney Int* 37:79, 1990.
230. Battle DC, von Riette A, Schlueter W. Urinary sodium in the evaluation of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 316:140, 1987.
231. Schlueter W, Keilani T, Hizon M, et al. On the mechanism of impaired distal acidification is hyperkalemic renal tubular acidosis: Evaluation with amiloride and bumetanide. *J Am Soc Nephrol* 3:953, 1992.
232. Gil FZ, Malnic G. Effect of amphotericin B on renal tubular acidification in the rat. *Pfluegers Arch* 413:280, 1989.
233. Kurtzman NA, Gonzalez J, DeFronzo RA, Giebisch G. A patient with hyperkalemia and metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 15:333, 1990.
234. Portwood RM, Weldin DW, Rector FC, Cade R. The relation of urinary CO₂ tension to bicarbonate excretion. *J Clin Invest* 38:770, 1959.
235. McSherry E, Sebastian A, Morris RC Jr. Renal tubular acidosis in infants: The several kinds, including bicarbonate-wasting classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 51:499, 1972.
236. Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr. Renal potassium wasting in renal tubular acidosis (RTA): Its occurrence in types 1 and 2 RTA despite sustained correction of systemic acidosis. *J Clin Invest* 50:667, 1971.
237. Gill JR Jr, Bell NH, Bartter FC. Impaired conservation of sodium and potassium in renal tubular acidosis and its correction by buffer anions. *Clin Sci* 33:577, 1967.

238. Codina J, Delmas-Mata J, DuBose TD. Expression of HK2 protein is increased selectively in renal medulla by chronic hypokalemia. *Am J Physiol* 275:F433, 1998.
239. Dafnis E, Spohn M, Lonis B, et al. Vanadate causes hypokalemic distal renal tubular acidosis. *Am J Physiol* 262:F449, 1992.
240. Cogan MG, Rector FC. Proximal reabsorption during metabolic acidosis in the rat. *Am J Physiol* 242:F499, 1982.
241. Wingo CS. Effect of acidosis on chloride transport in the cortical thick ascending limb of Henle perfused in vitro. *J Clin Invest* 78:1324, 1986.
242. Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr. Impaired renal conservation of sodium and chloride during sustained correction of systemic acidosis in patients with type I, classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 58:454, 1976.
243. Bastani B, Underhill D, Chu N, et al. Preservation of intercalated cell H^+ -ATPase in two patients with lupus nephritis and hyperkalemic distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 8:1109, 1997.
244. Buckalew VM Jr, Purvis M, Shulman M, et al. Hereditary renal tubular acidosis. *Medicine* 53:229, 1974.
245. Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. *Medicine* 67:84, 1988.
246. Coe FL, Parks JH. Stone disease in hereditary distal renal tubular acidosis. *Ann Intern Med* 93:60, 1980.
247. Brenner RJ, Spring DB, Sebastian A, et al. Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N Engl J Med* 307:217, 1982.
248. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CYC. Prevention of renal calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol* 134:20, 1985.
249. Lemann J Jr, Gray RW, Maierhoffer WJ, Cheung HS. The importance of renal net acid excretion as a determinant of fasting urinary calcium excretion. *Kidney Int* 29:743, 1986.
250. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 66:140, 1988.
251. Marone CC, Wong NLM, Sutton RAL, Dirks JH. Effects of metabolic alkalosis on calcium excretion in the conscious dog. *J Lab Clin Med* 101:264, 1983.
252. Kempson SA. Effect of metabolic acidosis on renal brush border membrane adaptation to low phosphorus diet. *Kidney Int* 22:225, 1982.
253. Kinsella J, Cujdik T, Sacktor B. Na^+ - H^+ exchange activity in renal brush border membrane vesicles in response to metabolic acidosis: The role of glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:630, 1984.
254. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Vastillo G, Oliveros R. Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. *J Pediatr* 101:669, 1982.
255. Norman ME, Feldman NI, Cohn RM, et al. Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J Pediatr* 92:394, 1978.
256. Simpson DP. Citrate excretion: A window on renal metabolism. *Am J Physiol* 244:F223, 1983.
257. Hamm LL. Renal handling of citrate. *Kidney Int* 38:728, 1990.
258. Brennan S, Hering-Smith K, Hamm LL. Effect of pH on citrate reabsorption in the proximal tubule. *Am J Physiol* 255:F301, 1988.
260. Gault MH, Chafe LL, Morgan JM, et al. Comparison of patients with idiopathic calcium phosphate and calcium oxalate stones. *Medicine* 70:345, 1991.
261. McSherry E. Renal tubular acidosis in childhood. *Kidney Int* 20:799, 1981.
262. Preminger GM, Sakhaee K, Pak CYC. Alkali action on the urinary crystallization of calcium salts: Contrasting responses to sodium citrate and potassium citrate. *J Urol* 139:420, 1988.
263. Sakhaee K, Nicar M, Hill K, Pak CYC. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* 24:348, 1983.

264. Lau K, Wolf C, Nussbaum P, et al. Differing effects of avid versus neutral phosphate therapy of hypercalciuria. *Kidney Int* 16:736, 1979.
265. Smith LH. Calcium-containing renal stones. *Kidney Int* 13:383, 1978.
266. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 30:85, 1986.
267. Buckalew VM Jr, McCurdy DK, Ludwig GD, et al. Incomplete renal tubular acidosis. *Am J Med* 45:32, 1968.
268. Donnelly S, Kamel KS, Vasuvattakul S, et al. Might distal renal tubular acidosis be a proximal tubular cell disorder? *Am J Kidney Dis* 19:272, 1992.
269. Pun K-K, Wong C-K, Tsui E-L, et al. Hypokalemic periodic paralysis due to the Sjogren's syndrome in Chinese patients. *Ann Intern Med* 110:405, 1989.
270. Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, et al. Absence of H⁺-ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjögren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 3:264, 1992.
271. Creamer P, Hochberg MC, Moschella SL. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
272. Richardson RMA, Halperin ML. The urine pH: A potentially misleading diagnostic test in patients with hyperchloremic metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 10:140, 1987.
273. Nash M, Torrado AD, Greifer I, et al. Renal tubular acidosis in infants and children. *J Pediatr* 80:738, 1972.
274. DuBose TD Jr, Lucci MS. Effect of carbonic anhydrase inhibition on superficial and deep nephron bicarbonate reabsorption in the rat. *J Clin Invest* 71:55, 1983.
275. Manz F, Waldherr R, Fritz HP, et al. Idiopathic de Toni-Debre-Fanconi syndrome with absence of proximal tubular brush border. *Clin Nephrol* 22:149, 1984.
276. Roth KS, Foreman JW, Segal S. The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney Int* 20:705, 1981.
277. Donckerwolcke RA, van Stekelenburg GJ, Tiddens HA. A case of bicarbonate-losing renal tubular acidosis with defective carboanhydrase activity. *Arch Dis Child* 45:769, 1970.
278. Sly WS, Whyte MP, Sundaram V, et al. Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *N Engl J Med* 313:139, 1985.
279. Coor C, Salmon RF, Quigley R, et al. Role of adenosine triphosphate (ATP) and NaK ATPase in the inhibition of proximal tubule transport with intracellular cystine loading. *J Clin Invest* 87:955, 1991.
280. Heller I, Halevy J, Cohen S, Theodor E. Significant metabolic acidosis induced by acetazolamide: Not a rare complication. *Arch Intern Med* 145:1815, 1985.
281. White MG, Asch MJ. Acid-base effects of topical mafenide acetate in the burned patient. *N Engl J Med* 284:1281, 1971.
282. Maldonado JE, Velosa JA, Kyle RA, et al. Fanconi syndrome in adults: A manifestation of a latent form of myeloma. *Am J Med* 58:354, 1975.
283. Smithline N, Kassirer JP, Cohen JJ. Light-chain nephropathy: Renal tubular dysfunction associated with light-chain proteinuria. *N Engl J Med* 294:71, 1976.
284. Fang LS. Light-chain nephropathy. *Kidney Int* 27:582, 1985.
285. Skinner R, Pearson ADJ, Price L, et al. Nephrotoxicity after ifosfamide. *Arch Dis Child* 65:732, 1990.
286. Ho PT, Zimmerman K, Wexler LH, et al. A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults. *Cancer* 76:2557, 1995.
287. Zmlauski-Tucker MJ, Morris M, Springate J. Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde causes Fanconi syndrome in the perfused rat kidney. *Toxicol Appl Pharmacol* 129:170, 1994.
288. Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr. On the mechanism of renal potassium wasting in renal tubular acidosis with the Fanconi syndrome (type 2 RTA). *J Clin Invest* 50:231, 1971.
289. Fordtran JS, Morawski SG, Santa Ana CA, Rector FC Jr. Gas production after reaction of sodium bicarbonate and hydrochloric acid. *Gastroenterology* 87:1014, 1984.

290. Donckerwolcke RA, van Stekelenberg GJ, Tiddens HA. Therapy of bicarbonate-losing renal tubular acidosis. *Arch Dis Child* 45:774, 1970.
291. Garg LC, Narang N. Effects of aldosterone on NEM-sensitive ATPases in rabbit nephron segments. *Kidney Int* 34:13, 1988.
292. Jaeger P, Karlmark B, Giebisch G. Ammonia transport in rat cortical tubule: Relationship to potassium metabolism. *Am J Physiol* 245:F593, 1983.
293. Hulter HN, Ilnicki LP, Harbottle JA, Sebastian A. Impaired renal H^+ secretion and NH_3 production in mineralcorticoid-deficient, glucocorticoid-replete dogs. *Am J Physiol* 232:F136, 1977.
294. Szyllman P, Better OS, Chaimowitz C, Rosler A. Role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 294:361, 1976.
295. DuBose TD Jr, Good DW. Effects of chronic hyperkalemia on renal production and proximal tubular transport of ammonium in rats. *Am J Physiol* 260:F680, 1991.
296. Sebastian A, Schambelan M, Lindenfeld S, Morris RC Jr. Amelioration of metabolic acidosis with fluorocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 297:576, 1977.
297. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 17:118, 1980.
298. Sebastian A, Schambelan M. Amelioration of type 4 renal tubular acidosis in chronic renal failure with furosemide. *Kidney Int* 12:534, 1977.
299. McCarron DA, Elliott WC, Rose JS, Bennett WM. Severe mixed metabolic acidosis secondary to rhabdomyolysis. *Am J Med* 67:905, 1979.
300. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1:375, 1972.
301. Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes in pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 258:C967, 1990.
302. Posner JB, Plum F. Spinal-fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *N Engl J Med* 277:605, 1967.
303. Adler S, Simplaceanu V, Ho C. Brain pH in acute isocapnic metabolic acidosis and hypoxia: A ^{31}P -nuclear magnetic resonance study. *Am J Physiol* 258:F34, 1990.
304. Mitchell RA, Carman CT, Severinghaus JW, et al. Stability of cerebrospinal fluid pH in chronic acid-base disturbances in blood. *J Appl Physiol* 20:443, 1965.
305. Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. Ketotic hyperosmolar coma. *Lancet* 2:635, 1973.
306. Lemann J Jr, Adams ND, Gray RW. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 301:535, 1979.
307. Potter DE, Greifer I. Statural growth of children with renal disease in human beings. *Kidney Int* 14:334, 1978.
308. Cunningham J, Fraher LJ, Clemmens TL, et al. Chronic acidosis with metabolic bone disease. *Am J Med* 73:199, 1982.
309. Chesney RW, Moorthy AV, Eisman JA, et al. Increased growth after oral $1\alpha,25$ -vitamin D_3 in childhood osteodystrophy. *N Engl J Med* 298:238, 1978.
310. Simmons JM, Wilson CJ, Potter DE, Holliday MA. Relation of calorie deficiency to growth failure in children on hemodialysis and the growth response to calorie supplementation. *N Engl J Med* 285:653, 1971.
311. Bleich HL, Schwartz WB. Tris buffer (Tham): An appraisal of its physiologic effects and clinical usefulness. *N Engl J Med* 274:782, 1966.
312. Schwartz WB, Waters W. Lactate versus bicarbonate: A reconsideration of the therapy of metabolic acidosis. *Am J Med* 32:831, 1962.
313. Vaziri ND, Ness R, Wellikson L, et al. Bicarbonate-buffered peritoneal dialysis: An effective adjunct in the treatment of lactic acidosis. *Am J Med* 67:392, 1977.

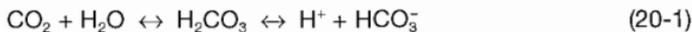
Acidosis respiratoria

20

Se recomienda leer previamente la introducción a los trastornos ácido-básicos del Capítulo 17. La acidosis respiratoria es un trastorno caracterizado por un pH reducido (un aumento de la concentración de hidrogeniones), un P_{CO_2} elevado (hipercapnia) y un incremento variable de la concentración plasmática de HCO_3^- . La hipercapnia puede representar además una compensación respiratoria a una alcalosis metabólica. Sin embargo, en esta situación, el aumento de P_{CO_2} es apropiado, ya que produce un descenso del pH arterial hacia la normalidad.

FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El metabolismo endógeno produce unos 15.000 mmol de CO_2 por día. Pese a que el CO_2 no es un ácido, éste se une con H_2O en la circulación, produciendo H_2CO_3 :



El aumento de la concentración de H^+ que resulta está minimizado, ya que la mayor parte del exceso de hidrogeniones se une con los amortiguadores intracelulares, entre ellos la hemoglobina (Hb), en los eritrocitos:



El HCO_3^- que se genera en esta reacción sale al líquido extracelular mediante un intercambio por Cl^- extracelular.

El resultado final es que el CO_2 metabólico es transportado en la circulación en forma de HCO_3^- , sin provocar demasiados cambios en el pH extracelular. Estos procesos se revierten en los alvéolos. A medida que se oxigena el HHb, el H^+ se ve liberado. Estos hidrogeniones se combinan con HCO_3^- formando H_2CO_3 y más tarde CO_2 , el cual es eliminado.

Control de la ventilación

Antes de entrar en la forma en que surge la hipercapnia, será útil repasar brevemente los aspectos básicos de la regulación ventilatoria. La ventilación alveolar suministra el oxígeno que precisa el metabolismo oxidativo, y elimina el CO_2 que resulta de estos procesos metabólicos. Por lo tanto, resulta apropiado que los estímulos fisiológicos principales de la respiración sean la reducción del P_{O_2} arterial (hipoxia) y el aumento del P_{CO_2} arterial (Fig. 20-1)^{1,2}.

El estímulo ventilatorio del CO_2 se origina principalmente en unas zonas quimiosensibles en el centro de la respiración medular, las cuales responden a los cambios del pH del intersticio cerebral inducidos por el CO_2 ¹⁻³. Por otro lado, el aumento inicial de la ventilación mediante la hipoxia es llevado a cabo por los quimiorreceptores en los cuerpos carotídeos ubicados cerca de la bifurcación de las arterias carótidas^{1,4}. En individuos normales, estos procesos de regulación logran mantener una oxigenación adecuada y mantienen el P_{CO_2} dentro de unos estrechos límites (40 ± 4 mm Hg), a pesar de una carga diaria importante de CO_2 y de la variabilidad del cociente de respiración y del índice metabólico.

El estímulo principal de la respiración es el dióxido de carbono, ya que la ventilación por minuto se ve aumentada incluso con pequeñas subidas del P_{CO_2} arterial (Fig. 20-1). Por ejemplo, en individuos normales que respiran una mezcla hipercápnica de gases, la ventilación por minuto se aumenta de 1 a 4 L por cada incremento de 1 mm Hg del P_{CO_2} ^{2,5}.

Por otro lado, la hipoxemia no llega a aumentar la ventilación de forma significativa hasta que el P_{O_2} arterial está por debajo de 50 a 60 mm Hg (Figs. 20-1 y 20-2). En grados

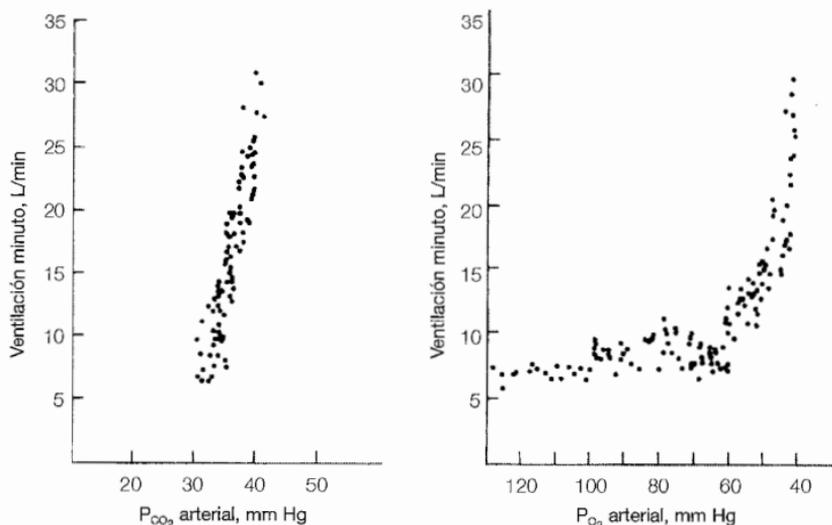


Figura 20-1. Relación entre el P_{CO_2} (gráfico de la izquierda) y el P_{O_2} (gráfico de la derecha) arteriales y el volumen respiratorio minuto en individuos normales. (Adaptado con autorización de Hudgel DW, *Control of breathing in asthma*, en Weiss EB, Segal MS, Stein M (editores): *Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics*, 2.ª ed. Boston, Little, Brown, 1984.)

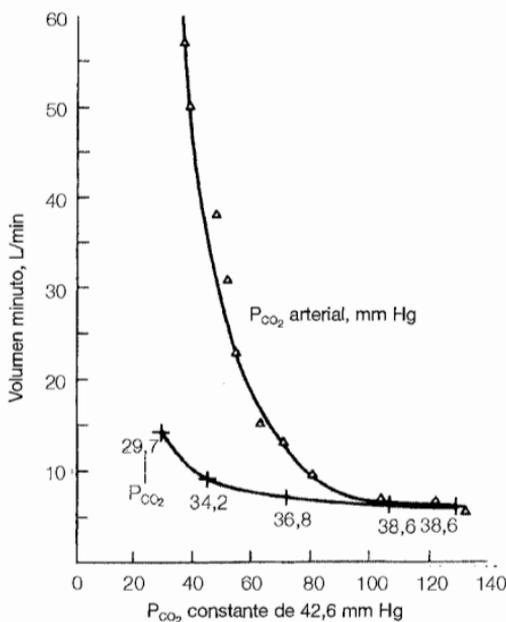
menores, la hipoxemia llega a aumentar la ventilación inicialmente, pero la caída que esto provoca en el P_{CO_2} , eleva el pH extracelular, lo cual reduce la respiración anulando el estímulo hipoxémico.

La influencia que ejerce el pH en la respuesta ventilatoria a la hipoxemia está ilustrada por la curva superior en la Figura 20-2. Si se mantiene el P_{CO_2} arterial en su valor normal (o se queda elevado por una neumopatía de base), esta alcalosis respiratoria que limita la hiperventilación no se produce y la ventilación se ve aumentada a un P_{O_2} arterial mucho más elevado (70 a 80 mm Hg) (Fig. 20-2)². Esta relación tiene implicaciones importantes para el control ventilatorio en los pacientes con acidosis respiratoria crónica (véase más adelante).

Desarrollo de la hipercapnia

Como el estímulo del CO_2 es tan eficaz, la hipercapnia y la acidosis respiratoria casi siempre se deben a una deficiencia de la ventilación alveolar efectiva, y no a un aumento de la producción de CO_2 . La interferencia en cualquier paso del proceso de ventilación puede resultar en una hipoventilación (Tabla 20-1)⁵. Los pacientes con un estímulo respiratorio deficiente o con una disfunción neuromuscular, por ejemplo, tienden a padecer una disminución generalizada de la ventilación alveolar. En contraste, se cree que la retención de CO_2 en los pacientes con neumopatías intrínsecas se debe principalmente a un *desequilibrio entre la ventilación y la perfusión* (equivale funcionalmente a un aumento de la relación entre espacio muerto y volumen corriente)⁶. La hipercapnia en esta situación es conveniente hasta cierto punto, ya que permite la excreción del CO_2 meta-

Figura 20-2. Influencia del P_{CO_2} sobre la respuesta ventilatoria a la hipoxemia. En individuos normales (curva inferior), a medida que baja la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado, aumenta la ventilación y disminuye el P_{CO_2} . Sin embargo, estos cambios son relativamente limitados hasta que baja el P_{O_2} por debajo de 50 mm Hg. Se observa que la ventilación aumenta más y es más precoz cuando se mantiene el P_{CO_2} constante (curva superior); esto indica que el desarrollo de una alcalosis hipocápnica leve limita normalmente la respuesta hiperventilatoria a la hipoxemia. (Utilizado con autorización de Loeschcke HH, Gertz KH, Arch Ges Physiol 267:460, 1958.)



bólico a una ventilación por minuto más baja y, de este modo palia el esfuerzo respiratorio y reduce la sensación de disnea⁵.

En caso de que la función ventilatoria no se recupere, el descenso del pH a causa de la retención de CO₂ se minimiza mediante la amortiguación celular y el aumento de la secreción renal de hidrogeniones, y ambos fenómenos resultan en la elevación de la concentración plasmática de HCO₃⁻. Como la respuesta renal tarda varios días en surgir⁷, el pH extracelular resulta mucho menos protegido en la acidosis respiratoria aguda que en la acidosis respiratoria crónica (véanse Figs. 20-3 y 20-4).

Tabla 20-1. Causas de las acidosis respiratorias aguda y crónica

Inhibición del centro respiratorio medular

A. Aguda

1. Fármacos: opiáceos, anestésicos, sedantes
2. Oxigenoterapia en hipercapnia crónica
3. Parada cardíaca
4. Apnea central del sueño

B. Crónica

1. Obesidad extrema (Síndrome de Pickwick)
2. Lesiones en el sistema nervioso central (infrecuentes)
3. Alcalosis metabólica (aunque la hipercapnia en esta situación es una respuesta apropiada a la subida del pH)

Trastornos de los músculos respiratorios y de la pared torácica

A. Aguda

1. Debilidad muscular: crisis de miastenia grave, parálisis periódica, aminoglucósidos, síndrome de Guillain-Barré, hipocalcemia o hipofosfatemia graves

B. Crónica

1. Debilidad muscular: lesión de la médula espinal, poliomielitis, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, mixoedema
2. Cifoscoliosis
3. Obesidad extrema

Obstrucción de las vías aéreas superiores

A. Aguda

1. Cuerpo extraño o vómito en la vía aérea
2. Apnea obstructiva del sueño
3. Laringoespasmio

Alteraciones del intercambio gaseoso a través del capilar pulmonar

A. Aguda

1. Exacerbaciones de la neumopatía subyacente (que incluyen la producción aumentada de CO₂ por una dieta rica en hidratos de carbono)
2. Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
3. Edema pulmonar cardiogénico agudo
4. Asma o neumonía severas
5. Neumotórax o hemotórax

B. Crónica

1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: bronquitis, enfisema
2. Obesidad extrema

Ventilación mecánica

Relación entre hipercapnia e hipoxia

Todos los pacientes con hipercapnia que respiran aire ambiente experimentan un descenso del P_{O_2} alveolar y arterial, ya que la suma de las presiones parciales de todos los gases alveolares tiene que ser equivalente a la presión atmosférica. Sin embargo, en la mayoría de los casos, *la hipoxemia es el rasgo inicial y es más destacado que la hipercapnia*, debido a dos factores:

- El CO_2 atraviesa la pared capilar alveolar 20 veces más rápido que el O_2 .
- Al intentar aumentar la ventilación en los segmentos pulmonares relativamente normales, los pacientes logran eliminar más CO_2 pero *no pueden transportar más O_2* , ya que la saturación de la hemoglobina en estos segmentos se acerca ya al 100%.

Se puede apreciar la importancia clínica de esta relación entre el P_{O_2} y el P_{CO_2} arteriales al observar el orden de acontecimientos en los pacientes con asma aguda⁵. La combinación de tapones mucosos y de broncoconstricción provoca inicialmente hipoxemia y, tanto la caída del P_{O_2} , como la activación de los mecanorreceptores pulmonares, producen hiperventilación^{8,9}. Consecuentemente, un ataque de asma leve a moderado resulta en una hipocapnia y en una *alcalosis* respiratoria. A medida que empeora el ataque y aumenta la resistencia de las vías aéreas, la ventilación minuto máxima cae y, por tanto, se eleva el P_{CO_2} , alcanzando eventualmente su valor normal o incluso valores hipercápnicos. Por consiguiente, la combinación de hipoxemia y un P_{CO_2} «normal» de 40 mm Hg representa una alteración grave en los pacientes con asma aguda⁵. Se puede aplicar el mismo principio en los pacientes con neumopatías intrínsecas en general: la hipercapnia es un *hallazgo avanzado*, y una elevación del P_{CO_2} , por pequeña que sea, indica una *dis-*

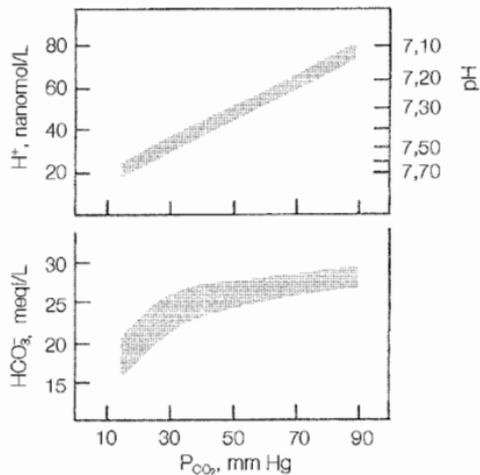


Figura 20-3. Franjas de significación combinadas del pH plasmático y de la concentración plasmática de H^+ y HCO_3^- en la hipocapnia e hipercapnia agudas en humanos. En los trastornos ácido-básicos respiratorios agudos no complicados, los valores de las concentraciones de H^+ y HCO_3^- se encontrarán dentro de la franja con una probabilidad calculada del 95%. Los valores que se encuentran fuera de la franja indican la presencia de otro trastorno ácido-básico sobreañadido. (De Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, et al, N Engl J Med 280:117, 1969. Con autorización del New England Journal of Medicine.)

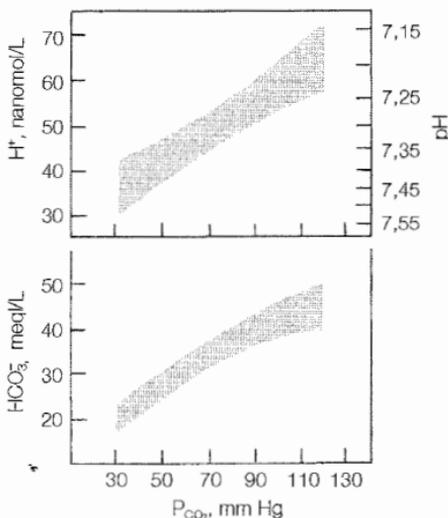


Figura 20-4. Franjas de significación de 95% para el pH plasmático y las concentraciones plasmáticas de H^+ y HCO_3^- en la hipercapnia crónica. Obsérvese que cada cambio dado de P_{CO_2} provoca menos cambios de pH y de concentración de H^+ o de HCO_3^- que en la hipercapnia aguda (Fig. 20-3). Esto refleja el efecto del aumento de la generación renal de HCO_3^- . (De Schwartz WB, Brackett NC Jr, Cohen JJ, J Clin Invest 44:291, 1965, utilizado con autorización de la American Society for Clinical Investigation.)

función pulmonar avanzada o una agresión concomitante del estímulo ventilatorio (como la toma de narcóticos) ya que, en circunstancias normales, el CO_2 es un estímulo muy potente de la ventilación (Fig. 20-1). De esta manera, la hiperventilación inducida por la hipoxemia retrasa el comienzo y minimiza el grado de la hipercapnia. Esta sensibilidad al estímulo hipoxémico tiene una variabilidad (probablemente hereditaria) de 16 veces^{5,10,11}. Los individuos menos sensibles a la hipoxemia desarrollarán con más facilidad una acidosis respiratoria cuando exista un factor desencadenante apropiado, como la bronquitis crónica o la obesidad (véase más adelante).

Regulación ventilatoria en la acidosis respiratoria crónica

Generalmente, se realizan dos afirmaciones concernientes al control ventilatorio en los pacientes con hipercapnia crónica:

- Los centros de la respiración se vuelven menos sensibles al CO_2 y, por tanto, al impulso acidémico de la ventilación.
- Consecuentemente, la hipoxemia se convierte en el estímulo respiratorio principal.

No obstante, estas conclusiones están basadas en observaciones que podrían interpretarse de otro modo.

Insensibilidad al CO_2 . La evidencia de esta insensibilidad al CO_2 está basada principalmente en los estudios que demostraban que los pacientes con acidosis respiratoria crónica respondían a una subida del P_{CO_2} mediante el incremento de CO_2 en el aire inspirado, con *menos aumento de ventilación* que los individuos normales (Fig. 20-5). En esta situación, esta aparente insensibilidad puede reflejar, al menos en parte, una eleva-

ción de la concentración plasmática de HCO_3^- inducida por la compensación renal^{5,12}. Según la ley de acción de masas,

$$[\text{H}^+] = 24 \times \frac{P_{\text{CO}_2}}{[\text{HCO}_3^-]} \quad (20-3)$$

se puede apreciar que una subida dada del P_{CO_2} resultará en un aumento menor de la concentración arterial de H^+ cuando se incrementa la concentración plasmática de HCO_3^- . Por tanto, el aumento ventilatorio menor de los pacientes con acidosis respiratoria crónica puede deberse simplemente a una *subida menor de la concentración de H^+* ^{12,13}.

Nótese, por ejemplo, la respuesta al cloruro de amonio que se metaboliza en ácido clorhídrico y por ello revierte la elevación compensadora de la concentración plasmática de HCO_3^- . En esta situación, la inclinación de la curva que representa la relación entre la ventilación alveolar y el P_{CO_2} , se incrementa hacia la normalidad (Fig. 20-5), y es restringida por las características mecánicas de los pulmones alterados y no por la sensibilidad al pH ¹². Este aumento de la sensibilidad al CO_2 tiene una relación directa con la disminución de la concentración plasmática de HCO_3^- , ya que el aumento ventilatorio en relación con el *aumento en la concentración de H^+* es equivalente en los controles y en los pacientes que reciben cloruro de amonio^{12,13}.

Además de corregir la inclinación de la curva, la disminución de la concentración plasmática de HCO_3^- resulta en un aumento de la ventilación basal, lo que produce un descenso del P_{CO_2} y un ascenso del P_{O_2} (Fig. 20-5)¹²⁻¹⁴. Estas observaciones indican que la compensación renal de la hipercapnia crónica tiene dos efectos: *Protege el pH extracelular, pero a costa de limitar el estímulo respiratorio y, por tanto, empeora la hipoxemia*

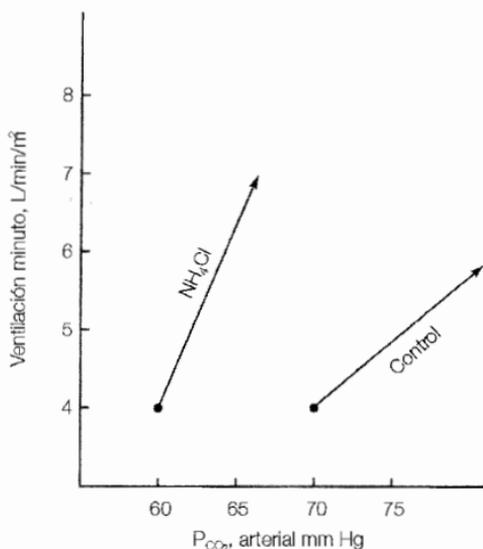


Figura 20-5. Respuestas ventilatorias a la inhalación de CO_2 en un paciente con hipercapnia crónica en estado de control y tras la disminución de la concentración de HCO_3^- mediante la administración de cloruro de amonio. Esta última terapia aumenta hacia la normalidad, tanto la ventilación basal (un P_{CO_2} inicial más bajo), como la sensibilidad al CO_2 . (De Goldring RM, Turino GM, Heinemann HO, Am J Med 51:772, 1971, utilizado con autorización.)

y la hipercapnia. Y del mismo modo, la alcalosis metabólica inducida por la terapia diurética suprime la ventilación, lo que suministra otra prueba de que el estímulo del pH está intacto¹⁵.

Dependencia de la hipoxemia. Los pacientes con acidosis respiratoria crónica cuentan con la hipoxemia para estimular la ventilación¹⁶. Esta relación se basa no en una insensibilidad al pH, sino en dos factores distintos. En primer lugar, tanto la compensación renal, como la administración concomitante de diuréticos que se suele emplear en el tratamiento del edema en los casos de *cor pulmonale* producen un aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- , el cual sube el pH hacia su nivel normal y a veces por encima de éste. Por tanto, existe poco o ningún estímulo acidémico para la ventilación en los pacientes con hipercapnia crónica.

En segundo lugar, la relación entre el P_{O_2} y la ventilación se ve modificada cuando existe un P_{CO_2} alto. Como demuestra la Figura 20-2, en los individuos normales, la hipoxemia no estimula la respiración de forma significativa hasta que no baja el P_{O_2} por debajo de 50 a 60 mm Hg, a causa del potente efecto represivo de la hipocapnia y la alcalosis respiratoria concomitantes. En comparación, esta caída del P_{CO_2} no ocurre en la acidosis respiratoria crónica; consecuentemente, la ventilación se ve aumentada en cuanto el P_{O_2} cae por debajo de 80 mm Hg.

La rectificación de la hipoxemia es clínicamente importante, ya que mantener el P_{O_2} por encima de 55 mm Hg mejora tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes con neumopatía crónica (véase «Tratamiento» más adelante)¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, se tiene que administrar el oxígeno con cautela, ya que la rectificación rápida o excesiva puede producir una elevación adicional del P_{CO_2} que, si es marcada, puede provocar síntomas neurológicos^{11,16,17}.

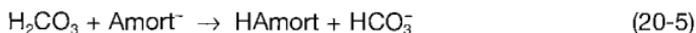
Resulta extraño que la reducción de la ventilación por minuto no sea el factor predominante en el desarrollo de la hipercapnia progresiva^{11,20,21}. En un estudio, por ejemplo, la administración de oxígeno a un paciente con neumopatía crónica e insuficiencia respiratoria resultó en un descenso de 7 % de la ventilación por minuto, lo que respondía a sólo 5 mm Hg de los 23 mm Hg del aumento en el P_{CO_2} ¹¹. Lo más importante fue el agravamiento del desequilibrio ventilación/perfusión debido a una atenuación de la vasoconstricción inducida por la hipoxemia (lo que aumenta la relación espacio muerto/volumen corriente debido a un aumento del flujo sanguíneo en zonas con una ventilación deficiente), y por un descenso de la afinidad de la hemoglobina con el CO_2 (el efecto Haldane).

Acidosis respiratoria aguda

La capacidad de protección del pH extracelular frente a los cambios agudos no es igual en las acidosis metabólica y respiratoria. En la acidosis metabólica, tanto la amortiguación extracelular e intracelular como la hiperventilación compensadora participan en minimizar la caída del pH (véase Cap. 19). En comparación, el organismo no está bien preparado para tratar una elevación aguda de P_{CO_2} . No existe prácticamente ninguna amortiguación extracelular, ya que el HCO_3^- no puede amortiguar el H_2CO_3 ²²:



Como el desarrollo de la respuesta renal es tardío, los amortiguadores celulares, especialmente la hemoglobina [Ecuación (20-2)] y las proteínas, representan la única defensa contra la hipercapnia aguda:



Como consecuencia de esta reacción de amortiguación, se produce un incremento de la concentración plasmática de HCO_3^- de una media de 1 meq/l por cada subida de 10 mm Hg del P_{CO_2} (Fig. 20-4)^{23,24}. Por tanto, si se eleva el P_{CO_2} a 80 mm Hg, habrá una subida de la concentración plasmática de HCO_3^- de aproximadamente 4 meq/L a 28 meq/L y un descenso peligroso del pH extracelular a 7,17:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 6,10 + \log \frac{28}{0,03 (80)} \\ &= 7,17 \end{aligned}$$

Este proceso no resulta muy eficaz, ya que sin amortiguación y con la concentración plasmática inicial de HCO_3^- de 24 meq/L, el pH estaría levemente por debajo, a 7,10. Una caída más severa del pH a menos de 7,00 puede producirse cuando surge una combinación de acidosis respiratoria y metabólica, como cuando un paciente con edema pulmonar agudo desarrolla una acidosis láctica debida a una insuficiencia cardiaca severa²⁵.

Etiología. Las causas frecuentes de la acidosis respiratoria aguda incluyen las exacerbaciones agudas de una neumopatía subyacente, el asma severa o la neumonía, el edema pulmonar, la supresión del centro de la respiración tras una parada cardiaca, una sobredosis de droga y la oxigenoterapia a un paciente con hipercapnia crónica^{11,26}.

Asimismo, el *síndrome de apnea del sueño* es cada vez más reconocido como causa de la hipercapnia²⁷⁻²⁹. Este trastorno consta de episodios múltiples (hasta cientos) de apnea por noche asociados con periodos cortos de vigilia (de los cuales el paciente no es consciente) debidos a la hipoxemia y la hipercapnia. Se han reconocido tres tipos distintos de apnea del sueño: *central*, en la que unos trastornos inusuales interfieren con el control medular de la ventilación; *obstructiva*, en la que se produce un colapso pasivo anormal de los músculos faríngeos durante la inspiración, de tal manera que la vía aérea se ve ocluida por la aposición de la lengua y el paladar blando contra la orofaringe; y *mixta*, que presenta un cuadro central y obstructivo a la vez²⁸⁻³⁰. La mayoría de los pacientes tienen, por lo menos, un elemento de obstrucción que se manifiesta con fuertes ronquidos. La obesidad, el hipotiroidismo, el agrandamiento amigdalino y la obstrucción nasal pueden participar en esta obstrucción inspiratoria³¹.

El síndrome de apnea del sueño se ve asociado con varias manifestaciones clínicas sutiles, debidas tanto a los episodios reiterados de hipoxemia e hipercapnia, como a la falta de sueño continuo, entre ellos, cefaleas, somnolencia y cansancio diurnos, desorientación y falta de concentración matutinas, depresiones, hipertensión persistente tanto pulmonar como sistémica y arritmias cardiacas potencialmente mortales^{28,29,32}. Los pacientes suelen sufrir dificultades serias en el ámbito familiar y en el trabajo.

Se debe sospechar el diagnóstico de apnea del sueño de la historia clínica (especialmente de ronquidos fuertes y somnolencia diurna), y se confirmará mediante evaluaciones apropiadas con el paciente dormido³³. La monitorización cardíaca está integrada en el registro polisomnográfico para comprobar la presencia de arritmias serias. El tratamiento adecuado puede revertir casi todas las manifestaciones clínicas³⁴.

La hipercapnia crónica es inusual en el síndrome de apnea del sueño, ya que el CO_2 retenido durante los episodios de apnea se elimina cuando se despierta el paciente y la ventilación es relativamente normal⁵. En algunos casos, la combinación de una neumo-patía subyacente, la obesidad y los episodios reiterativos de apnea (incluyendo los de la somnolencia diurna) puede resultar en una baja ventilación alveolar total diaria y una retención persistente de CO_2 ^{35,36}. Este trastorno se denomina síndrome de hipoventilación por obesidad³⁷.

Por último, la ventilación mecánica puede provocar una hipercapnia si la ventilación alveolar efectiva es deficiente. Los pacientes a los que se les *proporciona* una ventilación invariable pueden retener CO_2 si se aumenta su producción. Esta situación puede producirse, bien cuando se administra NaHCO_3 para tratar una acidosis láctica durante la reanimación cardiopulmonar^{27,38-40}, o bien con sobrealimentación enteral o parenteral⁴¹. En el primer caso, la hipercapnia puede pasar desapercibida si se analiza la sangre arterial, ya que los pulmones tienen la capacidad de eliminar el CO_2 del flujo sanguíneo reducido que les llega. Es preciso determinar el estado ácido-básico en sangre venosa mixta para que se refleje la situación a nivel tisular (véase pág. 598)⁴².

Acidosis respiratoria crónica

La situación es distinta en la hipercapnia crónica por la contribución compensadora renal. La elevación persistente del P_{CO_2} estimula la secreción renal de H^+ , lo cual resulta en la secreción en el líquido extracelular de HCO_3^- (véase pág. 348)⁷. El resultado final es la obtención de un nuevo estado estacionario, pasados unos 3 a 5 días, en el que *la concentración plasmática de HCO_3^- se aumenta en unos 3,5 meq/L por cada subida de 10 mm Hg en el P_{CO_2}* (Fig. 20-4)^{43,44}.

Si, por ejemplo, se aumenta el P_{CO_2} de forma crónica a 80 mm Hg, la concentración plasmática de HCO_3^- subirá en aproximadamente 14 meq/L, para alcanzar los 38 meq/L. Esta respuesta resulta extremadamente eficaz, ya que el pH arterial cae a 7,30 contrastando con el 7,17 comprobado más arriba con un grado equivalente de hipercapnia aguda. La eficacia de la compensación renal ha hecho posible que algunos pacientes toleren un P_{CO_2} de hasta 90 a 110 mm Hg sin que descienda su pH arterial más que a 7,25 y sin sintomatología, mientras mantenían una oxigenación adecuada⁴⁵.

El alcance del aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- en la acidosis respiratoria crónica es decidido *solamente por la secreción renal de H^+* , presuntamente mediante una caída del pH de las células tubulares inducida por la acidemia extracelular. El resultado final es el aumento de la capacidad máxima de reabsorción de HCO_3^- y la elevación de la concentración plasmática de HCO_3^- a un nivel estacionario nuevo, como ilustra la Figura 20-4. La terapia con álcali es innecesaria (ya que el pH se encuentra protegido) e ineficaz, ya que el exceso de HCO_3^- se elimina rápidamente en la orina sin conseguir elevar la concentración plasmática de HCO_3^- de forma duradera⁴⁶.

Etiología. La acidosis respiratoria crónica es un trastorno clínico frecuente que es debido principalmente a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis y enfisema) en los fumadores. A pesar de la disfunción pulmonar intrínseca grave, no está del todo claro por qué algunos pacientes desarrollan hipercapnia e hipoxemia relativamente pronto y otros no. Algunos miembros *no afectados* de las familias de los pacientes que desarrollan una hipercapnia crónica tienen una respuesta ventilatoria deficiente a la hipoxemia y en menor grado a la hipercapnia, presuntamente por variaciones genéticas de la sensibilidad del centro de la respiración⁴⁷.

Estos factores genéticos pueden provocar la siguiente secuencia: la neumopatía altera inicialmente el intercambio gaseoso alveolar que produce hipoxemia y, eventualmente, hipercapnia; ambas estimulan la ventilación y los P_{O_2} y P_{CO_2} arteriales vuelven hacia la normalidad. La hipercapnia persistente se produce relativamente pronto, cuando la respuesta ventilatoria a estos estímulos es deficiente. Por otro lado, cuando la regulación central de la respiración está intacta, la hipercapnia persistente no se producirá hasta que la disfunción pulmonar no sea más grave⁵.

Una alteración similar se puede presentar en los pacientes extremadamente obesos cuando desarrollan una acidosis respiratoria crónica (denominada síndrome de hipoventilación por obesidad o de Pickwick)³⁶⁻³⁸. Se ha supuesto que la causa de este trastorno era la pesadez de la pared torácica que aumentaba el esfuerzo de la respiración y la debilidad de los músculos de inspiración⁴⁸. De acuerdo con esta hipótesis, el adelgazamiento en algunos pacientes revierte la hipercapnia. Sin embargo, las siguientes observaciones sugieren la contribución de otros factores además de la obesidad. En primer lugar, la mayoría de los pacientes con una obesidad patológica no desarrollan una hipercapnia, y en los que la desarrollan no existe correlación entre la gravedad de la obesidad y las alteraciones ventilatorias⁴⁹. En segundo lugar, la administración de progesterona (un analéptico) en algunos pacientes mejora el patrón de la respiración^{29,50,51}; este hallazgo indica que estos pacientes pueden aumentar la ventilación alveolar y plantea la posibilidad de un defecto central asociado.

El hecho de que estos hipoventiladores obesos muestren una sensibilidad respiratoria reducida tanto a la hipoxemia como a la hipercapnia, también sugiere una regulación central alterada^{49,52,53}. En comparación, los pacientes obesos que tienen una ventilación normal reaccionan de forma normal a estos estímulos^{53,54}. Puede que un defecto heredado de la regulación ventilatoria seleccione a estos pacientes obesos que desarrollarán una hipercapnia crónica.

Además, puede que los hipoventiladores obesos padezcan un elemento de apnea obstructiva del sueño³¹. La sintomatología de ambos trastornos es parecida, ya que muchos pacientes con el síndrome de Pickwick padecen somnolencia diurna excesiva. No obstante, existen diferencias importantes también, ya que la apnea obstructiva del sueño sola no suele presentar una retención de CO_2 ³⁵.

SÍNTOMAS

La acidosis respiratoria *aguda* puede provocar varias alteraciones neurológicas⁵⁵. Los síntomas iniciales son cefaleas, visión borrosa, agitación y ansiedad, y éstos pueden progresar a temblores, asterixis, delirio y somnolencia (denominada narcosis por dióxi-

do de carbono). La presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentra elevada frecuentemente y puede que se observe papiloedema. Estos últimos efectos se deben en parte a un aumento del flujo sanguíneo cerebral inducido por la acidemia⁵⁶. Esta respuesta hemodinámica se puede considerar apropiada, ya que al mejorar la perfusión cerebral, se elimina el exceso de CO_2 y de esta manera aumenta el pH cerebral hacia la normalidad⁵⁶.

Tanto los síntomas neurológicos como el aumento del flujo sanguíneo cerebral parecen estar relacionados con los cambios del pH del LCR (o del intersticio cerebral), y no con el pH arterial o el P_{CO_2} ^{57,58}. El CO_2 es liposoluble y enseguida llega al equilibrio a través de la barrera hematoencefálica; en contraste, el HCO_3^- es un compuesto polar que atraviesa esta barrera de forma muy lenta. Por lo tanto, la hipercapnia aguda provoca una mayor caída del pH del LCR que la acidosis metabólica aguda⁵⁷; probablemente esto explica por qué las alteraciones neurológicas son menos destacadas en este último trastorno. También los síntomas de la hipercapnia crónica son menos frecuentes, ya que la compensación renal rectifica el pH arterial y, finalmente, el pH del LCR hacia los niveles normales.

Además de las alteraciones neurológicas, las arritmias y la vasodilatación periférica pueden combinarse produciendo una hipotensión grave si baja el pH sistémico por debajo de 7,10. En los pacientes con una neumopatía de base, este problema es más frecuente cuando la acidosis respiratoria se ve complicada por una acidosis metabólica sobreañadida.

La acidosis respiratoria crónica suele estar asociada frecuentemente con *cor pulmonale* y edema periférico. El gasto cardíaco y la velocidad de filtración glomerular (VFG) son generalmente normales o casi normales en este trastorno, que sólo surge en los pacientes hipercápnicos con una neumopatía severa⁵⁸. Estos hallazgos sugieren que el CO_2 desempeña un papel directo en la retención renal de Na^+ en esta situación, aunque también la hipoxemia marcada puede participar (véase pág. 509)^{58,59}.

DIAGNÓSTICO

La presencia de un pH ácido junto con hipercapnia es diagnóstica de la acidosis respiratoria. Sin embargo, identificar el trastorno subyacente resulta más complicado que en la acidosis o alcalosis metabólica, ya que las respuestas a las acidosis respiratorias aguda y crónica son distintas. Los siguientes ejemplos muestran la manera en que se pueden utilizar las franjas de fiabilidad de las Figuras 20-3 y 20-4 para la evaluación de un paciente con acidosis respiratoria. Como veremos, *una historia clínica precisa y detallada es imprescindible*, ya que los resultados de una gasometría arterial pueden ser atribuidos a distintos trastornos.

Los valores de la concentración plasmática de HCO_3^- en la hipercapnia aguda deben estar entre 24 y 29 meq/L (Fig. 20-3). Los valores que se encuentren fuera de este intervalo indican un trastorno metabólico sobreañadido. Por ejemplo:

Caso clínico 20-1. Un paciente que gozaba de buena salud anteriormente es llevado a la sala de Urgencias en un estado moribundo. La exploración física y la

radiografía del tórax sugieren un edema pulmonar agudo. Sus resultados analíticos son:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,02 \\ P_{\text{CO}_2} &= 60 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 15 \text{ meq/L} \\ P_{\text{O}_2} &= 40 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

Comentario. La concentración plasmática de HCO_3^- debería subir en 1 meq/L por cada elevación de 10 mm Hg del P_{CO_2} en la acidosis respiratoria aguda, por lo tanto, una elevación aguda del P_{CO_2} a 60 mm Hg debería subir la concentración plasmática de HCO_3^- a 26 meq/L (un pH de 7,24). Consecuentemente, esta analítica representa una combinación de acidosis respiratoria y metabólica, la cual plantea una situación potencialmente mortal que suele producirse en el edema pulmonar agudo severo, en el que se sobreañade una acidosis láctica a la alteración pulmonar²⁵.

Las dificultades de interpretación en la acidosis respiratoria crónica están ilustradas en las Figuras 20-6 a 20-8. Obsérvense los resultados de esta gasometría arterial:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,27 \\ P_{\text{CO}_2} &= 70 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 31 \text{ meq/L} \\ P_{\text{O}_2} &= 35 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

La elevación del P_{CO_2} en 30 mm Hg debería subir la concentración plasmática de HCO_3^- en 3 meq/L para alcanzar 27 meq/L en la hipercapnia aguda, o en 11 meq/L (3,5 meq/L por cada subida de 10 mm Hg en el P_{CO_2}) para alcanzar 35 meq/L en la hipercapnia crónica. Este nivel de 31 meq/L se encuentra *entre* las franjas de fiabilidad de la acidosis respiratoria aguda y de la crónica (Fig. 20-6a, punto A). Esto puede representar (1) una acidosis metabólica sobreañadida a una hipercapnia crónica (Fig. 20-6b); (2) acidosis respiratoria sobreañadida a una hipercapnia crónica (Fig. 20-6c); o (3) una alcalosis metabólica simultánea a una hipercapnia aguda (Fig. 20-6d). *Estas posibilidades sólo se pueden distinguir con el historial correspondiente:*

- Un paciente con bronquitis crónica desarrolla una diarrea persistente.
- Un paciente con hipercapnia crónica padece de fiebre y de expectoración exacerbada. La radiografía del tórax sugiere neumonía.
- Un paciente con un historial de asma extrínseco padece vómitos durante 5 días como efecto de la toxicidad de la teofilina y desarrolla una ataque de asma al interrumpir la administración de la misma.

El siguiente ejemplo presenta otro problema de interpretación. La gasometría arterial inicial mostró:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,53 \\ P_{\text{CO}_2} &= 50 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 40 \text{ meq/L} \\ P_{\text{O}_2} &= 45 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

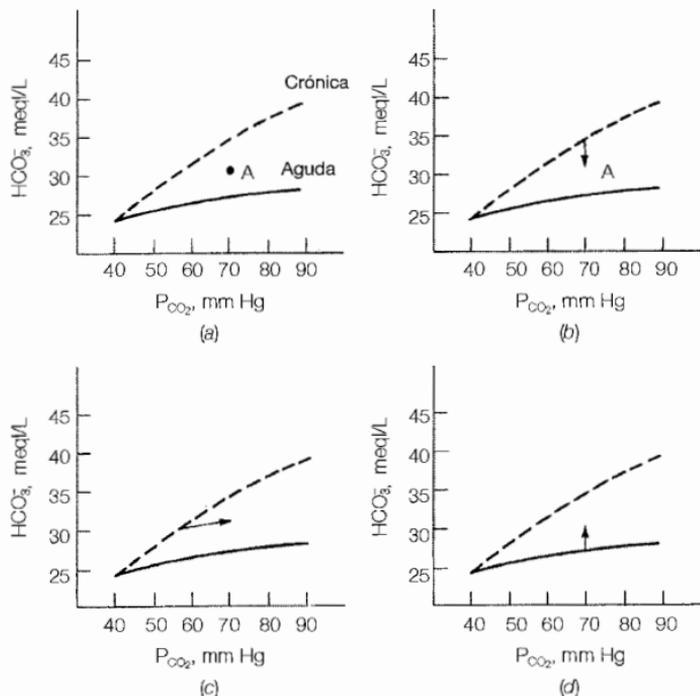


Figura 20-6. Franjas de fiabilidad de la hipercapnia aguda y crónica trasladadas de las Figuras 20-3 y 20-4. (a) El punto A se encuentra entre las curvas y, a pesar de ello, puede representar tres trastornos distintos. (b) Acidosis metabólica que complica una acidosis respiratoria crónica. (c) Hipercapnia aguda superpuesta a una crónica. (d) Acidosis respiratoria aguda con alcalosis metabólica. (Utilizado con autorización de Cohen JJ, Schwartz WB. Am J Med 41:163,1966.)

Se inició la oxigenoterapia y se le repitió la gasometría arterial:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,47 \\ \text{P}_{\text{CO}_2} &= 57 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 40 \text{ meq/L} \\ \text{P}_{\text{O}_2} &= 80 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

A causa del aumento del P_{CO_2} se le suspendió el oxígeno para evitar el empeoramiento de la hipercapnia y la narcosis por CO_2 . Tras una terapia apropiada con NaCl, la gasometría arterial de seguimiento fue:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,41 \\ \text{P}_{\text{CO}_2} &= 39 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 24 \text{ meq/L} \\ \text{P}_{\text{O}_2} &= 68 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

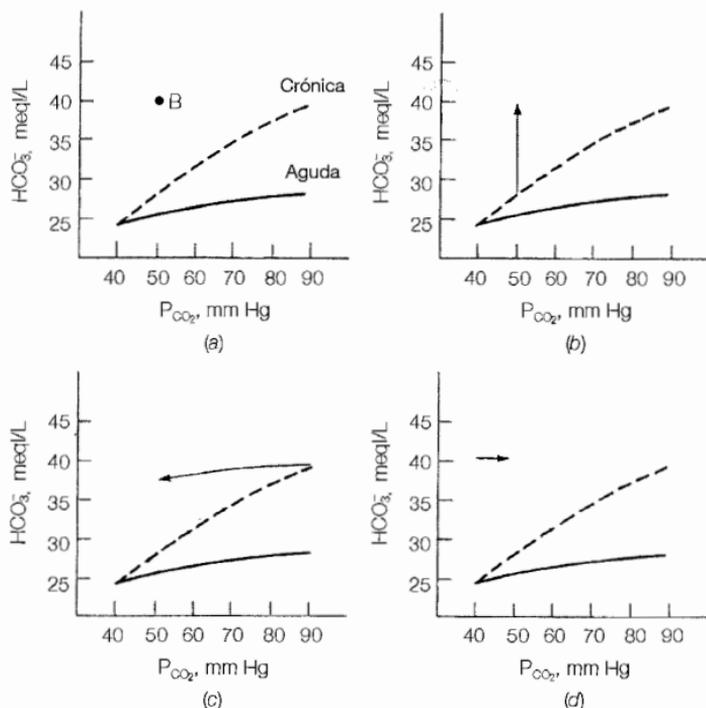


Figura 20-7. Franjas de fiabilidad de las acidosis respiratorias aguda y crónica. (a) El punto B se encuentra fuera de las franjas de fiabilidad y puede representar uno de estos tres trastornos. (b) Alcalosis metabólica complicando una hipercapnia crónica (o aguda). (c) Una caída aguda del P_{CO_2} en un paciente con acidosis respiratoria crónica. (d) Una alcalosis metabólica primaria con una retención compensadora del CO_2 .

A pesar de presentar un P_{CO_2} elevado al ingresar, tenía un pH alcalino. Esta magnitud de hipercapnia en un paciente alcalémico suele producirse cuando una hipercapnia crónica se ve complicada por una alcalosis metabólica (Fig. 20-7b). Sin embargo, puede atribuirse también a una hipocapnia aguda sobrepuesta a una acidosis respiratoria crónica (Fig. 20-7c), o a una hipercapnia que forma parte de una compensación respiratoria normal a una alcalosis metabólica (Fig. 20-7d). No se puede llegar a un diagnóstico específico directamente a partir de los resultados analíticos y es necesario considerar el historial clínico:

- Un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica desarrolla un edema pedio debido a un *cor pulmonale* y, por tanto, se le prescriben diuréticos.
- A un paciente con una retención severa de CO_2 se le realiza intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Esta entidad se denomina *alcalosis posthipercápnic*.
- Un paciente padece vómitos persistentes durante 5 días.

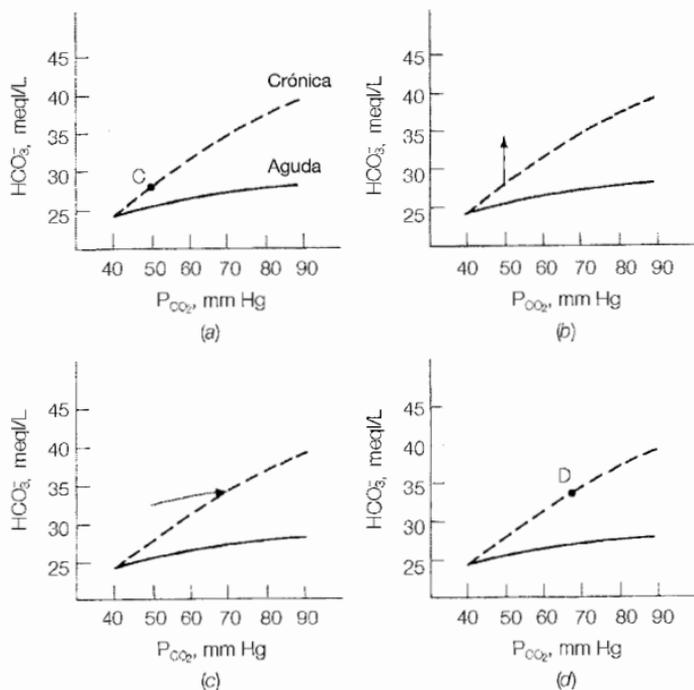


Figura 20-8. Un paciente con una hipercapnia crónica estable (punto C en a) que desarrolla una alcalosis metabólica debido a vómitos (b). Durante un episodio, aspira vómito y experimenta una subida aguda de P_{CO_2} (c). En este momento sus valores hemáticos se encuentran dentro de la franja de fiabilidad y son indistinguibles de los valores encontrados en una acidosis respiratoria crónica no complicada (punto D en d).

La reversión de la alcalemia y la hipercapnia con NaCl indica que la alteración primaria es la alcalosis metabólica debida a los vómitos. Aunque un P_{CO_2} alto que aumenta tras la administración de oxígeno es más frecuente en la acidosis respiratoria crónica, se encuentra también en la alcalosis metabólica, ya que la hipoxemia severa puede detener la hipoventilación compensadora. Esto se ve más en los pacientes con una neumopatía subyacente. El hecho de que el P_{O_2} de postcorrección sea de 68 mm Hg, es compatible con esta posibilidad.

Nótese que el aumento adicional del P_{CO_2} resultó *beneficioso* en esta situación, porque el pH arterial descendió hacia la normalidad (de 7,53 a 7,47). No había peligro de narcosis por CO_2 y podía haber seguido con el oxígeno sin riesgo.

Por último, *no se puede suponer que un valor que se encuentra dentro de la franja de fiabilidad connote un trastorno simple*. Supongamos que un paciente con hipercapnia crónica estable (Fig. 20-8a, punto C) sufre vómitos recurrentes (Fig. 20-8b), que producen una neumonía por aspiración (Fig. 20-8c). A pesar de que este caso representa una tríada de acidosis respiratoria crónica, alcalosis metabólica y acidosis respiratoria aguda,

los resultados de la gasometría arterial se encuentran dentro de la franja de fiabilidad, y no se distinguen de la hipercapnia crónica severa pura (Fig. 20-8d).

En resumen, las franjas de fiabilidad son útiles como guías para la interpretación de la analítica ácido-básica. Sin embargo, estas interpretaciones no existen en el vacío, y hay que correlacionarlas con una historia clínica y una exploración física completas.

Utilidad del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno

Calcular el gradiente alvéolo-arterial (A-a) de oxígeno puede resultar útil para distinguir entre una neumopatía intrínseca y un trastorno extrapulmonar como causa de la hipercapnia. Para comprender mejor la derivación de la fórmula empleada en el cálculo de este gradiente, repasemos rápidamente la fisiología del intercambio gaseoso alveolar⁶⁰. Cuando se está al nivel del mar y el aire que se inspira está a una presión barométrica de 1 atm (PB = 760 mm Hg), el vapor de agua supone aproximadamente 47 mm Hg, el nitrógeno 563 mm Hg, y el oxígeno los 150 mm Hg restantes (Fig. 20-9). Puesto que la presión dentro del alvéolo se mantiene a 1 atm, no existe movimiento neto de nitrógeno ni de vapor de agua a través del capilar alveolar, y el P_{N_2} y el P_{H_2O} en el alvéolo son iguales a los del aire inspirado, es decir, de 610 mm Hg. Por tanto, *las presiones parciales del resto de los gases tienen que sumar 150 mm Hg*, es decir, la presión parcial del oxígeno en el aire inspirado ($P_{I_{O_2}}$) (Fig. 20-9).

En el alvéolo, el O_2 inspirado entra en la sangre, y el CO_2 deja la sangre y entra en el alvéolo. Suponiendo que la cantidad de CO_2 que entra equivale a la cantidad de O_2 que sale, el P_{O_2} alveolar ($P_{A_{O_2}}$) sería menor que el P_{O_2} del aire inspirado ($P_{I_{O_2}}$) en una cuantía equivalente al P_{CO_2} alveolar ($P_{A_{CO_2}}$):

$$P_{A_{CO_2}} = P_{I_{O_2}} - P_{A_{CO_2}} \quad (20-6)$$

Sin embargo, se capta más O_2 que el CO_2 producido, ya que con una dieta normal cada molécula de CO_2 que se genera representa la utilización de 1,25 moléculas de O_2 , es decir, el cociente de respiración es de 0,8. Para que refleje esto, se puede expresar la ecuación (20-6) de esta forma:

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - 1,25 P_{A_{CO_2}} \quad (20-7)$$

Como el CO_2 se difunde rápidamente a través del capilar alveolar (20 veces más rápido que el O_2), el $P_{A_{CO_2}}$ es prácticamente igual que el P_{CO_2} arterial ($P_{a_{CO_2}}$). Por tanto,

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - 1,25 P_{a_{CO_2}} \quad (20-8)$$

En un sujeto que inspira aire ambiente ($P_{I_{O_2}}$ de 150 mm Hg) con un $P_{a_{CO_2}}$ de 40 mm Hg,

$$\begin{aligned} P_{A_{O_2}} &= 150 - (1,25 \times 40) \\ &= 100 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

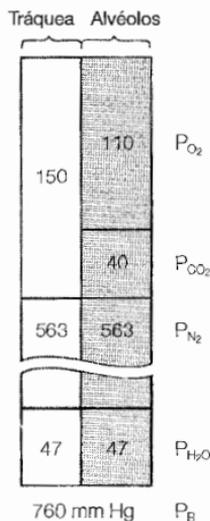


Figura 20-9. Composición del gas en la tráquea al final de la inspiración (igual que la del aire inspirado) y la composición del gas alveolar. La presión total y las presiones parciales del nitrógeno y del vapor de agua son iguales en ambos compartimientos; el P_{CO_2} alveolar baja en proporción con el aumento de P_{CO_2} . Nótese que estos valores se refieren a un paciente que respira aire ambiente. Cuando un paciente recibe oxigenoterapia, su P_{O_2} subirá proporcionalmente. (Adaptado con autorización de Snider GL, Chest 63:801, 1973.)

Sin embargo, no todo este oxígeno entra a la sangre, ya que, en los individuos que tienen menos de 30 años, existe un gradiente alvéolo-arterial (A-a) de oxígeno en el aire ambiente de una media de 5 a 10 mm Hg, que aumenta gradualmente a 15 a 20 mm Hg en los ancianos. Este gradiente probablemente se debe a unos cortocircuitos arteriovenosos y a la perfusión de zonas subventiladas del pulmón. Ya que

$$\text{gradiente (A-a) de } O_2 = PA_{O_2} - Pa_{O_2} \quad (20-9)$$

sustituyendo el PA_{O_2} por la ecuación (20-8), tendremos

$$\text{gradiente (A-a) de } O_2 = PI_{O_2} - 1,25 Pa_{CO_2} - PA_{O_2} \quad (20-10)$$

El gradiente (A-a) de oxígeno siempre se encuentra elevado en los pacientes con hipercapnia debida a neumatías intrínsecas, pero también en algunos pacientes con trastornos extrapulmonares⁶⁰. Sin embargo, un gradiente normal descarta prácticamente una neumatía y sugiere un tipo de hipoventilación alveolar central (incluyendo la alcalosis metabólica primaria), o una alteración de la pared torácica o de los músculos inspiratorios.

TRATAMIENTO

La exposición completa del tratamiento de todas las causas de la acidosis respiratoria aguda y crónica excede el propósito de este capítulo. No obstante, sería útil repasar algunos principios generales implicados, especialmente los relacionados con el equilibrio ácido-básico.

Acidosis respiratoria aguda

Los pacientes con este trastorno corren un riesgo, tanto por la hipercapnia, como por la hipoxemia. Aunque el P_{O_2} se puede elevar normalmente con la administración de oxigenoterapia, la hipercapnia precisa aumentar la ventilación alveolar efectiva. Se puede lograr esto mediante el control de la patología subyacente (broncodilatadores y corticosteroides en el asma, por ejemplo) o mediante la ventilación mecánica, a través de una máscara muy ajustada o un tubo endotraqueal. La ventilación mecánica está indicada en la hipoxemia grave refractaria, en la hipercapnia sintomática o progresiva y en la depresión del centro de la respiración debida, por ejemplo, a una sobredosis farmacológica.

Bicarbonato de sodio. El papel del NaHCO_3 en el tratamiento de la acidosis respiratoria aguda (sin una acidosis metabólica concomitante) no está bien definido. Aunque el objetivo principal de la terapia es la restauración de la ventilación normal, se pueden infundir dosis pequeñas de NaHCO_3 (44 a 88 meq) en unos 5 a 10 min cuando resulta difícil controlar eficientemente el P_{CO_2} en un paciente con una acidemia severa ($\text{pH} < 7,15$). Este régimen terapéutico es especialmente conveniente en los pacientes con un estado asmático severo que requieren ventilación mecánica⁶¹. En esta situación, la elevación de la concentración plasmática de HCO_3^- facilita el control del pH cuando el nivel de P_{CO_2} está alto y, por tanto, reduce la ventilación por minuto y la presión transpulmonar necesarias. Esta última puede minimizar la incidencia de complicaciones potencialmente graves de la ventilación mecánica, como el neumotórax y el neumomediastino⁶¹.

Sin embargo, el uso de NaHCO_3 en la acidosis respiratoria aguda conlleva algunos riesgos:

- Hay que evitar, en la medida de lo posible, la administración de NaHCO_3 en los pacientes con edema pulmonar, ya que el NaHCO_3 puede aumentar la congestión pulmonar. En general, estos pacientes no precisan NaHCO_3 , ya que la rectificación del edema y la hipoxemia bastan para recuperar el equilibrio ácido-básico^{25,62}.
- La terapia con bicarbonato no protege el sistema nervioso central de los efectos de la hipercapnia, ya que el bicarbonato no atraviesa la barrera hematoencefálica con facilidad.
- La infusión de NaHCO_3 puede provocar un aumento del P_{CO_2} a causa de la generación de CO_2 mediante la reacción siguiente:

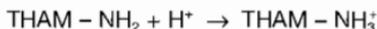


En circunstancias normales, este CO_2 se elimina rápidamente en los pulmones. Sin embargo, en los pacientes con un flujo sanguíneo pulmonar deficiente (especialmente durante una parada cardíaca) el CO_2 se ve retenido, y el P_{CO_2} aumentando exacerba la acidemia tisular^{38-40,42}. Por tanto, es necesaria, especialmente durante la reanimación cardiopulmonar, la monitorización meticulosa del pH en la

sangre venosa mixta, ya que ésta es la que refleja mejor el estado ácido-básico tisular (véase pág. 452)⁴².

- Se puede desarrollar una alcalosis metabólica (por un exceso de HCO_3^-) tras la rectificación del P_{CO_2} , aunque no constituye un problema importante.

Trometamina. Las restricciones del uso del tratamiento con bicarbonato y sus posibles efectos nocivos fomentaron las investigaciones sobre el empleo de amortiguadores alternativos, tales como la trometamina (THAM; trometamol). La THAM es un amino alcohol inerte que es capaz de amortiguar ácidos y CO_2 en virtud de su grupo amino, mediante las siguientes reacciones⁶³:



La THAM protonada se excreta en la orina, a una tasa levemente superior al aclaramiento de la creatinina, asociada con cloruro o bicarbonato. Así que la THAM complementa la capacidad amortiguadora de la sangre sin generar dióxido de carbono, pero no es igual de eficaz en los pacientes con insuficiencia renal. Las reacciones tóxicas descritas incluyen hipercaliemia, hipoglucemia y depresión respiratoria; esta última complicación se debe a la capacidad de la THAM de provocar rápidamente la elevación del pH y la reducción del P_{CO_2} en el sistema nervioso central.

La bibliografía sobre las experiencias clínicas con THAM es escasa, a pesar de que ha sido empleada en el tratamiento de acidemias severas debidas a infecciones, hipercapnia, cetoacidosis diabética y otros trastornos⁶³. Su eficacia clínica en relación con el bicarbonato sódico en el tratamiento de la acidosis respiratoria no está comprobada todavía, y tampoco su inocuidad.

Acidosis respiratoria crónica

El objetivo principal de la terapia en los pacientes con acidosis respiratoria crónica es mantener una oxigenación adecuada y, si es posible, mejorar la ventilación alveolar efectiva. Debido a la eficacia de la compensación renal, la rectificación del pH no suele ser necesaria, incluso en los pacientes con hipercapnia grave⁴⁵. Además, los diuréticos que se suelen emplear para tratar a los pacientes con *cor pulmonale*, pueden resultar en la elevación adicional del pH, a veces a niveles alcalémicos.

El tratamiento apropiado depende de la patología subyacente²⁶. Como norma general, se tiene que evitar el uso excesivo de oxígeno y sedantes, ya que éstos pueden deprimir la respiración, lo que resultaría en una mayor hipoventilación. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los broncodilatadores y la antibióticoterapia, si existe una infección, pueden mejorar el patrón del flujo aéreo^{6,64}.

La modificación de la dieta para reducir el cociente respiratorio mediante la disminución de la producción de CO_2 , puede resultar útil en ciertos pacientes⁶⁵. El adelgazamiento en los pacientes obesos puede mejorar la ventilación alveolar, resultando en un

aumento del P_{O_2} arterial y en un descenso del P_{CO_2} (de hasta 10 mm Hg en cada uno)^{48,66}. Además del efecto beneficioso directo del adelgazamiento, la simple restricción de hidratos de carbono (a unos 200 g/día), sin cambio de peso, puede producir una mejora similar en la mecánica ventilatoria⁶⁷. La mejora en esta situación parece implicar un aumento de la estimulación central de la ventilación; de cualquier modo, la manera en que esto ocurre no está clara. (El tratamiento apropiado del síndrome de hipoventilación por obesidad excede el propósito de este texto³⁴.)

La oxigenoterapia continua de flujo bajo está indicada cuando persiste la hipoxemia (P_{O_2} arterial < 50 a 55 mm Hg), para prolongar la supervivencia, para bajar la intensidad de la *cor pulmonale* y para mejorar la calidad de vida^{17-19,26,68}. Los beneficios pulmonares que se obtienen de la rectificación de la hipoxemia se deben a una mejora de la perfusión debida a la reversión de la vasoconstricción pulmonar y de la policitemia secundaria, que aumenta la viscosidad sanguínea. El objetivo del tratamiento es elevar el P_{O_2} entre 60 y 65 mm Hg (una saturación de hemoglobina por encima del 90 %) y, entre tanto, vigilar detenidamente el P_{CO_2} para asegurarse de que la ventilación no ha sido suprimida de forma clínicamente relevante a causa de la rectificación parcial de la hipoxemia.

La ventilación mecánica puede resultar necesaria durante una exacerbación aguda de la hipercapnia crónica (como cuando se desarrolla una neumonía). En esta situación, *hay que bajar el P_{CO_2} de forma gradual*. La rectificación rápida del P_{CO_2} a niveles casi normales puede provocar una alcalemia de sobrecompensación y una elevación marcada del pH del sistema nervioso central (SNC), ya que el CO_2 tiene la capacidad de difusión extracerebral rápida. El aumento agudo del pH en el SNC puede provocar, en ciertos casos, alteraciones neurológicas graves, tales como convulsiones o coma^{69,70}. Estas alteraciones experimentan una mejora cuando se permite que suba el P_{CO_2} hacia su nivel anterior.

Efectos de una alcalosis metabólica sobreañadida. Como se ha expuesto más arriba, el control que tiene el pH sobre la ventilación se mantiene durante la acidosis respiratoria crónica¹²⁻¹⁵. Por tanto, la alcalosis metabólica (inducida normalmente por la terapia con diuréticos de un *cor pulmonale*), deprime aún más la ventilación, lo que empeora tanto la hipoxemia como la hipercapnia^{15,71}. En esta situación, la disminución de la concentración plasmática de HCO_3^- puede revertir estas alteraciones y mejorar el bienestar del paciente¹⁵.

La rectificación de la alcalosis metabólica sobreañadida se logra mediante la interrupción de la terapia diurética y la administración de NaCl. Sin embargo, esto no resulta aconsejable en un paciente que está aún sustancialmente edematoso. En estas circunstancias, la administración de acetazolamida (250 a 375 mg una o dos veces al día) puede tanto bajar la concentración plasmática de HCO_3^- como aumentar la diuresis, mediante la inhibición de la reabsorción proximal de $NaHCO_3$ (véase Cap. 15). El seguimiento del pH urinario es una forma sencilla de evaluar la eficacia de este régimen terapéutico, ya que la diuresis de HCO_3^- eleva el pH urinario a más de 7,0.

A pesar de su eficacia en muchos pacientes, la acetazolamida tiene dos problemas potenciales. En primer lugar, hay que bajar la concentración plasmática de HCO_3^- a un nivel adecuado para el grado de hipercapnia (véase Fig. 20-4). La rectificación de la con-

centración plasmática de HCO_3^- hasta el nivel normal de 24 meq/L puede provocar una acidemia severa, ya que persiste una hipercapnia marcada¹⁴. Y en segundo lugar, la acetazolamida puede resultar en una elevación transitoria del P_{CO_2} (normalmente de 3 a 7 mm Hg) antes de llevar a cabo su efecto diurético⁷². Este efecto, que generalmente carece de importancia clínica, se debe a la inhibición parcial de la anhidrasa carbónica en los eritrocitos^{14,72}. Esta enzima cataliza la hidratación del CO_2 en H_2CO_3 , y esta reacción es fundamental para el transporte eritrocitario del CO_2 [véanse las ecuaciones (20-1) y (20-2)] y, por tanto, para la eliminación pulmonar del CO_2 .

PROBLEMAS

20-1. Empareje las historias clínicas con sus gasometrías correspondientes:

| | pH | P_{CO_2} , mm Hg | $[\text{HCO}_3^-]$, meq/L |
|-----|------|---------------------------|----------------------------|
| (a) | 7,37 | 65 | 37 |
| (b) | 7,22 | 60 | 26 |
| (c) | 7,35 | 60 | 32 |

1. Un hombre de 60 años de edad con bronquitis crónica desarrolla una diarrea persistente.
2. Un hombre muy obeso de 24 años de edad.
3. Una niña de 14 años de edad, sufre un ataque severo de asma aguda.
4. Una señora de 56 años de edad con bronquitis crónica empieza un tratamiento con diuréticos por un edema periférico con el resultado de una pérdida de peso de 3 Kg.

20-2. Un hombre de 54 años años de edad, con un historial de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sufre un episodio de disnea y expectoración de 2 días de duración. La radiografía del tórax revela una neumonía del lóbulo inferior izquierdo. Se reciben los siguientes resultados analíticos con el paciente respirando aire ambiente:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,25 \\ P_{\text{CO}_2} &= 70 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 30 \text{ meq/L} \\ P_{\text{O}_2} &= 30 \text{ mm Hg} \\ [\text{Na}^+] \text{ urinario} &= 4 \text{ meq/L} \end{aligned}$$

Se le administra un tratamiento de aminofilina intravenosa y oxígeno nasal, pero se vuelve menos sensible. Se le repite la gasometría arterial y éstos son sus resultados:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,18 \\ P_{\text{CO}_2} &= 86 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 31 \text{ meq/L} \\ P_{\text{O}_2} &= 62 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

- a) ¿Cuál es su trastorno ácido-básico al ingresar?
- b) ¿Por qué aumenta su P_{CO_2} en el hospital?
- c) ¿Qué tratamiento adicional recomendaría?
- d) Si se le baja el P_{CO_2} rápidamente a 40 mm Hg, ¿qué pasaría con su pH arterial?
- e) Si se le mantiene con una dieta baja en Na^+ , ¿cuánto tardaría su concentración plasmática de HCO_3^- en rectificarse?

20-3. Un hombre de 65 años de edad con un historial de fumador e hipertensión es medicado con un diurético. Una gasometría arterial en aire ambiente muestra los siguientes resultados:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,48 \\ P_{\text{CO}_2} &= 51 \text{ mm Hg} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 36 \text{ meq/L} \\ P_{\text{O}_2} &= 73 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

- a) ¿Cuál es su trastorno ácido-básico más probable?
- b) ¿Tiene este paciente una neumopatía significativa de base?

BIBLIOGRAFÍA

1. Berger AJ, Michell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl J Med* 297:92,138, 194, 1977.
2. Berger AJ. Control of breathing, in Murray J, Nadel J (eds): *Textbook of Respiratory Medicine*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1994, p. 199.
3. Fencel V, Miller TB, Papenheimer JR. Studies on the respiratory response to disturbances of acid-base balance, with deductions concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid. *Am J Physiol* 210:459, 1966.
4. Lugliani R, Whipp BJ, Seard C, Wasserman K. Effect of bilateral carotid-body resection on ventilatory control at rest and during exercise in man. *N Engl J Med* 285:1105, 1971.
5. Weinberger SE, Schwartzstein RM, Weiss JW. Hypercapnia. *N Engl J Med* 321:1223, 1989.
6. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152(5 Pt 2):S77, 1995.
7. Polak A, Haynie GD, Hays RM, Schwartz WB. Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium: I. Adaptation. *J Clin Invest* 40:1223, 1961.
8. Franklin W. Treatment of severe asthma. *N Engl J Med* 290:1469, 1974.
9. Kornbluth RS, Turino GM. Respiratory control in diffuse interstitial lung disease and diseases of the pulmonary vasculature. *Clin Chest Med* 1:91, 1980.
10. Hirshman CA, McCullough RE, Weil JV. Normal values for hypoxic and hypercapnic ventilatory drives in man. *J Appl Physiol* 38:1095, 1975.
11. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 122:747, 1980.
12. Heinemann HO, Goldring RM. Bicarbonate and the regulation of ventilation. *Am J Med* 57:361, 1974.
13. Goldring RM, Turino GM, Heinemann HO. Respiratory-renal adjustments in chronic hypercapnia in man: Extracellular bicarbonate concentration and the regulation of ventilation. *Am J Med* 51:772, 1971.
14. Dorris R, Olivia JV, Rodman T. Dichlorphenamide, a potent carbonic anhydrase inhibitor: Effect on alveolar ventilation, ventilation-perfusion relationships and diffusion in patients with chronic lung disease. *Am J Med* 36:79, 1964.
15. Bear R, Goldstein M, Philipson M, et al. Effect of metabolic alkalosis on respiratory function in patients with chronic obstructive lung disease. *Can Med Assoc J* 117:900, 1977.
16. Eldridge F, Gherman G. Studies of oxygen administration in respiratory failure. *Ann Intern Med* 68:569, 1968.

17. Anthonisen NR. Long-term oxygen therapy. *Ann Intern Med* 99:519, 1983.
18. Nocturnal Oxygen Trial Therapy Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxic chronic obstructive lung disease: A clinical trial. *Ann Intern Med* 93:391, 1980.
19. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1:681, 1981.
20. Aubier M, Murciano D, Fournier M, et al. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 122:191, 1980.
21. Feller-Kopman DJ, Schwartzstein RM. The use of oxygen in patients with hypercapnia, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
22. Giebisch GE, Berger L, Pitts RF. The extrarenal response to acute acid-base disturbances of respiratory origin. *J Clin Invest* 34:231, 1955.
23. Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, et al. Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis. *N Engl J Med* 280:117, 1969.
24. Brackett NC Jr, Cohen JJ, Schwartz WB. Carbon dioxide titration curve of normal man: Effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 272:6, 1965.
- * 25. Aberman A, Fulop M. The metabolic and respiratory acidosis of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* 76:173, 1972.
26. Palevsky HI, Fishman AP. Chronic cor pulmonale: Etiology and management. *JAMA* 263:2347, 1990.
27. Badr MS. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 41:323,
28. Guilleminault C, Cumiskey J, Dement WC. Sleep apnea syndrome: Recent advances. *Adv Intern Med* 26:347, 1980.
29. Kales A, Vela-Bueno A, Kales JD. Sleep disorders: Sleep apnea and narcolepsy. *Ann Intern Med* 106:434, 1987.
30. White DP, Zwillich CW, Pickett CK, et al. Central sleep apnea: Improvement with acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 142:1816, 1982.
31. Stradling JR. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Br Med J* 2:528, 1982.
32. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 52:490, 1983.
33. Millman RP, Kramer NR. Polysomnography in the diagnostic evaluation of sleep apnea, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*, Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
34. Martin TJ. Treatment of the obesity hypoventilation syndrome, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000
35. Rapoport DM, Sorkin B, Garay SM, Goldring RM. Reversal of the "Pickwickian syndrome" by long-term use of nocturnal nasal-airway pressure. *N Engl J Med* 307:931, 1982.
36. Fishman A, Turino GM, Bergofsky EH. The syndrome of alveolar hypoventilation. *Am J Med* 23:333, 1957.
37. Suratt PM, Findley LJ. Clinical manifestations and diagnosis of obesity hyperventilation syndrome, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
38. Bishop RL, Weisfeldt ML. Sodium bicarbonate administration during cardiac arrest: Effect on arterial pH, P_{CO_2} , and osmolality. *JAMA* 235:506, 1976.
39. Ostrea EM, Odell GB. The influence of bicarbonate administration on blood pH in a "closed system": Clinical implications. *J Pediatr* 80:671, 1972.
40. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AD, et al. Assessing acid-base status in circulatory failure: Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 320:1312, 1989.
41. Covelli HD, Black JW, Olson MS, Beekman JF. Respiratory failure precipitated by high carbohydrate loads. *Ann Intern Med* 95:579, 1981.
42. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, et al. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 315:153, 1986.
43. Schwartz WB, Brackett NC, Cohen JJ. The response of extracellular hydrogen ion concentration to graded degrees of chronic hypercapnia: The physiologic limits of the defense of pH. *J Clin Invest* 44:291, 1965.

44. van Ypersele de Strihou C, Brasseur L, de Coninck J. "Carbon dioxide response curve" for chronic hypercapnia in man. *N Engl J Med* 275:117, 1966.
45. Neff TA, Petty TL. Tolerance and survival in severe chronic hypercapnia. *Arch Intern Med* 129:591, 1972.
46. van Ypersele de Strihou C, Gulyassy PF, Schwartz WB. Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium: II. Characteristics of the adaptive and recovery process as evaluated by provision of alkali. *J Clin Invest* 41:2246, 1962.
47. Mountain R, Zwillich C, Weil JV. Hypoventilation in obstructive lung disease: The role of familial factors. *N Engl J Med* 298:521, 1978.
48. Rochester DF, Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 57:402, 1974.
49. Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, et al. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 59:343, 1975.
50. Lyons HA, Huang CT. Therapeutic use of progesterone in alveolar hypoventilation associated with obesity. *Am J Med* 44:881, 1968.
51. Sutton FD, Zwillich CW, Creagh E, et al. Progesterone for outpatient treatment of Pickwickian syndrome. *Ann Intern Med* 83:476, 1975.
52. Kronenberg RS, Gabel RA, Severinghaus JW. Normal chemoreceptor function in obesity before and after ileal bypass surgery to force weight reduction. *Am J Med* 59:349, 1975.
53. Sampson MG, Grassino A. Neuromechanical properties in obese patients during CO₂ rebreathing. *Am J Med* 75:83, 1983.
54. Kronenberg RS, Drage CW, Stevenson JE. Acute respiratory failure and obesity with normal ventilatory response to carbon dioxide and absent hypoxic ventilatory drive. *Am J Med* 62:773, 1977.
55. Kilburn K. Neurologic manifestations of respiratory failure. *Arch Intern Med* 116:409, 1965.
56. Fencel V, Vale JR, Broch JA. Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalosis in humans. *J Appl Physiol* 27:67, 1969.
57. Posner JB, Swanson AG, Plum F. Acid-base balance in cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 12:479, 1965.
58. Farber MO, Roberts LR, Weinberger MH, et al. Abnormalities of sodium and H₂O handling in chronic obstructive lung disease. *Arch Intern Med* 142:1326, 1982.
59. Reihman DH, Farber MO, Weinberger MH, et al. Effect of hypoxemia on sodium and water excretion in chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 78:87, 1985.
60. Snider GL. Interpretation of the arterial oxygen and carbon dioxide partial pressure. *Chest* 63:801, 1973.
61. Menitove SM, Goldring RM. Combined ventilator and bicarbonate strategy in the management of status asthmaticus. *Am J Med* 74:898, 1983.
62. Fulop M, Horowitz M, Aberman A, Jaffee E. Lactic acidosis in pulmonary edema due to left ventricular failure. *Ann Intern Med* 79:180, 1973.
63. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, et al. Guidelines for the treatment of acidemia with THAM. *Drugs* 55:191, 1998.
64. Ferguson GT, Make B. Overview of management of stable chronic obstructive pulmonary disease, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
65. Donahoe M. Nutritional support in advanced lung disease. *Clin Chest Med* 18:547, 1997.
66. Tiralapur VG, Mir MA. Effect of a low calorie intake an abnormal pulmonary physiology in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Am J Med* 77:987, 1984.
67. Kwan R, Mir MA. Beneficial effects of dietary carbohydrate restriction in chronic cor pulmonale. *Am J Med* 82:751, 1987.
68. Fulmer JD, Snider GL. American College of Chest Physicians (ACCP)—National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Conference on oxygen therapy. *Arch Intern Med* 144:1645, 1984.
69. Rotheram EB Jr, Safar P, Robin ED. CNS disorder during mechanical ventilation in chronic pulmonary disease. *JAMA* 189:993, 1964.

672 Sección III - Abordaje fisiológico de los trastornos electrolíticos y de ácido-base

70. Kilburn KH. Shock, seizures and coma with alkalosis during mechanical ventilation. *Ann Intern Med* 65:977, 1966.
71. Miller PD, Berns AS. Acute metabolic alkalosis perpetuating hypercapnia: A role for acetazolamide in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 238:2400, 1977.
72. Bell ALL, Smith CN, Andreae E. Effects of the carbonic anhydrase inhibitor "6063" (Diamox) on respiration and electrolyte metabolism of patients with respiratory acidosis. *Am J Med* 18:536, 1955.

Alcalosis respiratoria

Es recomendable leer la introducción sobre los trastornos ácido-base del Capítulo 17 antes de proceder a la lectura del presente capítulo. La alcalosis respiratoria es un trastorno clínico que se caracteriza por un incremento del pH sanguíneo (o una disminución del nivel de H^+), P_{CO_2} bajo (hipocapnia) y una disminución variable en el nivel plasmático de HCO_3^- . Se tiene que distinguir entre ésta y la acidosis metabólica, donde también se encuentran niveles plasmáticos bajos de HCO_3^- y el de P_{CO_2} , pero en este caso el pH se encuentra disminuido.

FISIOPATOLOGÍA

Una ventilación alveolar efectiva mayor de la necesaria para la eliminación de la carga diaria del CO_2 metabólico, resultará en una caída primaria del P_{CO_2} . Pero antes de entrar en los diferentes trastornos que causan alcalosis respiratoria, será útil repasar cómo el organismo reacciona ante una hipocapnia.

De acuerdo con la Ley de acción de masas,

$$[H^+] = 24 \times \frac{P_{CO_2}}{[HCO_3^-]}$$

se puede observar que una caída en el H^+ extracelular, como consecuencia de una hipocapnia, se corregirá con la eliminación de HCO_3^- .

Alcalosis respiratoria aguda

Pasados diez minutos del comienzo de la alcalosis respiratoria, los iones H^+ pasan de las células al fluido extracelular y se combinan con los iones HCO_3^- y así se reduce de forma apropiada la concentración de HCO_3^- :



Los iones H^+ en este caso provienen principalmente de los tampones intracelulares como las proteínas, los fosfatos y la hemoglobina



y también del ácido láctico, cuyo aumento de producción es inducido por la alcalemia¹.

Los iones H^+ que pasan al líquido extracelular son, en general, suficientes para bajar la concentración de HCO_3^- en 2 meq/L por cada 10 mm Hg que disminuye el P_{CO_2} (véase Fig. 20-3)². Por ejemplo, si baja el P_{CO_2} a 20 mm Hg (20 mm Hg por debajo de lo normal), el HCO_3^- plasmático cae en 4 meq/L y el pH llegará a 7,63:

$$\begin{aligned} pH &= 6,10 + \log \frac{20}{0,03(20)} \\ &= 7,63 \end{aligned}$$

Esta respuesta celular no es muy eficiente, ya que el pH sin amortiguadores celulares estaría ligeramente por encima, a 7,7, con la concentración plasmática inicial de HCO_3^- de 24 meq/L.

Alcalosis respiratoria crónica

Cuando la hipercapnia persiste, a las dos horas, empieza una disminución compensatoria de la secreción renal de H^+ , que no estará completa hasta pasados 2 o 3 días³⁻⁵. La respuesta renal se debe supuestamente, o por lo menos en gran parte, a una subida paralela del pH en las células tubulares renales que, como respuesta, aumentan la excreción de HCO_3^- y disminuyen la excreción urinaria de amonio^{4,5}. Ambos mecanismos bajan la concentración plasmática del HCO_3^- , y este último previene la excreción de H^+ , el cual resulta retenido en el plasma.

El efecto combinado de los amortiguadores celulares y la compensación renal lleva a un estado estable, en el cual la concentración plasmática de HCO_3^- en humanos cae aproximadamente 4 meq/L por cada 10 mm Hg que baje el P_{CO_2} (Fig. 21-1)⁶. Así, si el P_{CO_2} se mantuviese en 20 mm Hg, se provocaría una reducción de la concentración plasmática de HCO_3^- de 8 meq/L y quedaría en 16 meq/L. De esta manera, el pH se eleva solamente a 7,53, comparado con el 7,63 que se produce con el mismo grado de hipocapnia aguda.

ETIOLOGÍA

Dos grupos de quimiorreceptores controlan la respiración en condiciones fisiológicas: los que se encuentran en el centro de la respiración en el tronco encefálico, y los que están situados en el cuerpo carotídeo y aórtico, que están en la bifurcación de las arterias carótidas comunes y en el arco aórtico, respectivamente^{7,8}.

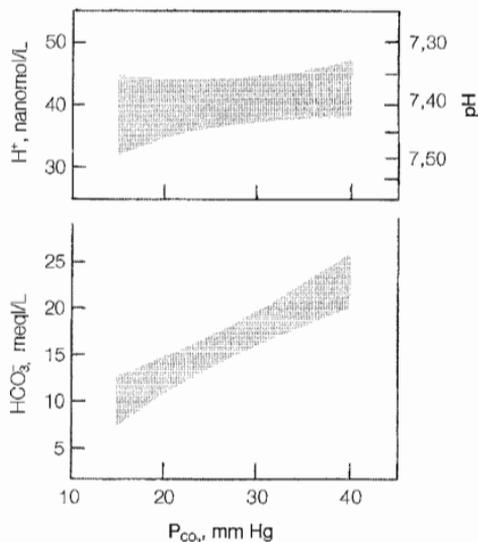


Figura 21-1. Las bandas de significancia de 95% de probabilidad para las concentraciones plasmáticas del pH, del H^+ , y del HCO_3^- . Nótese que el H^+ y el pH no experimentan más que cambios mínimos mientras se reduce el P_{CO_2} . (Tomado de Gennari JF, Goldstein MB, Schwartz WB, J Clin Invest 51:1722, 1972, utilizado con la autorización de la American Society for Clinical Investigations.)

- Los quimiorreceptores centrales responden a un incremento en el P_{CO_2} o a una acidosis metabólica. Aunque al parecer ambos se perciben como caídas del pH en el líquido intersticial cerebral que les rodea⁹.
- Los quimiorreceptores periféricos responden principalmente a la hipoxemia, aunque también en menor grado a la acidemia^{7,8,10}.

De esta manera, la hiperventilación *primaria* que produce alcalosis respiratoria puede ser provocada por una hipoxemia o anemia, un bajo pH cerebral (un acontecimiento poco frecuente, ya que el pH del líquido cefalorraquídeo está normalmente elevado en la alcalosis respiratoria) u otros estímulos de hiperventilación tales como el dolor, la angustia, la estimulación de los mecanorreceptores del aparato respiratorio o la estimulación directa del centro de respiración (Tabla 21-1)¹¹⁻¹³.

Hipoxemia

La respuesta respiratoria a una hipoxemia (incluyendo la capacidad reducida de transportar oxígeno debido a una hipotensión o anemia importante) se lleva a cabo en dos pasos, lo que pone de manifiesto la interacción entre los quimiorreceptores periféricos y centrales (Fig. 21-1)^{8,14,15}.

La hipoxemia estimula primero a los quimiorreceptores periféricos, provocando así la hiperventilación, una hipocapnia y un ligero aumento del pH arterial y cerebral. Esta alcalosis cerebral a su vez inhibe los quimiorreceptores del centro de respiración y de esta forma se controla la hiperventilación. Por tanto, la hipoxemia aguda no provoca una hiperventilación significativa a menos que el PO_2 caiga por debajo de 50 o 60 mm Hg, o que no se produzca la hipocapnia a causa de una patología pulmonar subyacente (Fig. 21-2).

Tabla 21-1. Causas de la alcalosis respiratoria

Hipoxemia

- A. Enfermedades pulmonares: neumonía, fibrosis intersticial, embolia, edema
- B. Insuficiencia cardíaca congestiva
- C. Hipotensión y anemias importantes
- D. Permanencia en altitudes elevadas

Enfermedades pulmonares

Estimulación directa del centro de la respiración medular

- A. Hiperventilación psicógena o voluntaria
- B. Insuficiencia hepática
- C. Septicemia por gramnegativos
- D. Intoxicación por salicilatos
- E. Hipercorrección de acidosis metabólica
- F. Embarazo o fase luteínica del ciclo menstrual (debido a la progesterona)
- G. Trastornos neurológicos: ictus, tumores pontinos

Ventilación artificial

En esta última situación, la ventilación aumenta rápidamente cuando el PO_2 es menor de 70 a 80 mm Hg.

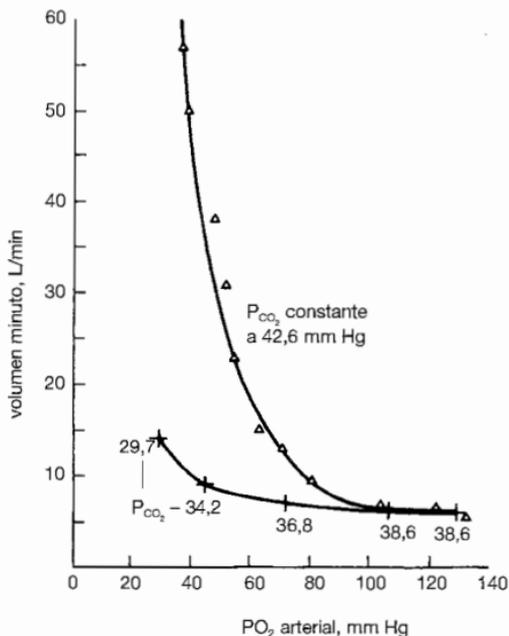


Figura 21-2. Efecto del P_{CO_2} arterial sobre la respuesta ventilatoria a la hipoxemia. En individuos normales (la curva inferior) la disminución de la presión parcial del oxígeno en el aire inspirado aumenta la ventilación y baja el P_{CO_2} arterial. No obstante, estos cambios son relativamente menores hasta que el PO_2 baja de 50 mm Hg. Cuando el P_{CO_2} se mantiene constante (en su nivel normal) el aumento de ventilación es más precoz y mayor (la curva superior). Esto indica que la alcalosis hipocápnica leve, en circunstancias normales, limita la respuesta ventilatoria a la hipoxemia. (Adaptado de Loeschcke HH, Gertz KH, Arch Ges Physiol 267:460, 1958, utilizado con autorización.)

Por otro lado, la hipoxemia persistente puede provocar un mayor grado de hiperventilación. La caída inicial de P_{CO_2} provoca una reducción compensatoria de la concentración plasmática de HCO_3^- , que a su vez reduce el pH hacia su nivel normal (Fig. 21-1). Esta respuesta reduce el efecto inhibitorio de la alcalemia sobre la ventilación y así permite una mayor respuesta respiratoria para corregir la hipoxemia.

Enfermedades pulmonares

La alcalosis respiratoria es frecuente en varias enfermedades pulmonares, como la neumonía, el embolismo pulmonar y la fibrosis pulmonar¹⁶⁻¹⁸. El edema pulmonar puede producir alcalosis respiratoria aunque la acidosis metabólica y respiratoria son más frecuentes en este trastorno¹⁹.

Aunque la hiperventilación de las enfermedades pulmonares se debe, en parte, a la hipoxemia, la administración de oxígeno en muchas ocasiones no la corrige^{16,17}. De esta observación se deduce que hay otras causas adicionales que provocan la hiperventilación. Los mecanorreceptores que están extendidos en las vías aéreas, los pulmones y la pared torácica, parecen ser el factor más importante, ya que estimulan el centro de la respiración a través del nervio vago^{16,17,20}.

Varios tipos de receptores actúan conjuntamente para llevar a cabo esta respuesta, tales como los receptores *yuxtacapilares* de los tejidos intersticiales de la pared alveolar—éstos son sensibles al edema intersticial, la fibrosis y la congestión vascular del pulmón—y los receptores de irritación en el revestimiento epitelial de las vías aéreas que son sensibles a los irritantes que se inhalan y tal vez a los procesos inflamatorios locales, tales como la neumonía y el asma^{16,20}. Carecemos de pruebas directas de la importancia de estos receptores en los humanos, aunque en los animales de experimentación, el bloqueo vagal disminuye la hiperventilación asociada a los trastornos pulmonares^{16,20,21}.

Estos receptores desempeñan un papel mínimo en condiciones normales y su efecto en los trastornos pulmonares constituye una cierta inadaptación. La disnea y la falta de aliento, por ejemplo, son dolencias frecuentes en los pacientes con fibrosis intersticial pulmonar difusa, incluso en los pacientes sin una hipoxemia seria. Estos síntomas se deben, al menos en parte, a un aumento del impulso ventilatorio^{13,16}.

Estimulación directa del centro de respiración medular

La hiperventilación primaria por estimulación directa del centro de la respiración aparece en varios trastornos (Tabla 21-1). Existen diferentes mecanismos posibles, entre ellos figuran: el efecto directo de los centros corticales en la hiperventilación psicógena²², las aminas que se retienen en la insuficiencia hepática^{23,24}, las toxinas bacterianas en la septicemia por gramnegativos²⁵, los salicilatos en la intoxicación por salicilato^{26,27}, la progesterona en el embarazo y, en un grado menor, en la fase luteínica del ciclo menstrual^{28,29}, y el pH ácido del líquido cefalorraquídeo después de la corrección rápida de una acidosis metabólica^{30,31}.

En esta última situación, la administración de NaHCO_3 eleva la concentración extracelular del HCO_3^- y el pH. Cuando los quimiorreceptores periféricos perciben este aumento se activan y así la hiperventilación compensatoria disminuye con lo que el P_{CO_2} experimenta un aumento moderado. Como el CO_2 y no el HCO_3^- atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, el cerebro al principio sólo percibe el aumento del P_{CO_2} y una caída paradójica del pH^{31} que tiende a prolongar el estado de hiperventilación³⁰.

La alcalosis respiratoria acompaña algunas veces los trastornos neurológicos. Los tumores pontinos producen ácido láctico, lo que provoca una caída local del pH que puede aumentar la ventilación³². Los accidentes cerebrovasculares (ACV) también pueden provocar la hipocapnia.

Ventilación artificial

No es poco corriente que el uso de la ventilación artificial nos conduzca a una alcalosis respiratoria. Habitualmente la imposición de una hiperventilación obligada es el resultado de un intento de corregir la hipoxemia. Si esto se considera necesario, la alcalosis respiratoria se puede evitar incrementando el espacio muerto funcional o reduciendo el volumen corriente o la frecuencia respiratoria.

SÍNTOMAS

Los síntomas de la alcalosis respiratoria están relacionados con una alta excitabilidad del sistema nervioso central y periférico. Estos incluyen mareos, alteración del conocimiento, parestesias en las extremidades y la zona circumoral, calambres, espasmos carpopedales indistinguibles de los de la hipocalcemia y síncope^{22,33}. Se pueden producir varias arritmias supraventriculares y ventriculares especialmente en los pacientes que se encuentran en un estado crítico³⁴.

Se piensa que estas anomalías se deben a la habilidad de la alcalosis para perjudicar las funciones cerebrales y aumentar la excitabilidad de las membranas. Se culpa a la alcalosis respiratoria también de la reducción del flujo sanguíneo cerebral (hasta en un 35% a 40% si el P_{CO_2} cae por 20 mm Hg)³⁵, lo que contribuye en la sintomatología neurológica. Algunos síntomas no están relacionados con el cambio del pH, por ejemplo, los pacientes con hiperventilación psicógena se quejan de cefaleas, falta de aliento, dolor u opresión torácica y otras dolencias somáticas, que probablemente tienen un origen afectivo que nada tiene que ver con la alcalemia.

Los síntomas mencionados se producen principalmente en la alcalosis respiratoria aguda, cuando el P_{CO_2} cae por debajo de 25 a 30 mm Hg, una situación que provoca una subida sustancial del pH cerebral. Son menos frecuentes en pacientes con alcalosis respiratoria crónica (ya que está más controlada) y tampoco en la alcalosis metabólica, ya que aumenta menos el pH cerebral por la incapacidad relativa del HCO_3^- para atravesar la barrera hematoencefálica^{11,36}.

Otro hallazgo en muchos pacientes de alcalosis respiratoria grave es la baja concentración plasmática de fosfato (determinada en el laboratorio como la concentración plasmática de fósforo inorgánico) hasta 0,5 a 1,5 mg/dl (los valores normales son de 2,5 a 4,5 mg/dl)³⁷. Esta refleja un movimiento rápido del fosfato hacia las células que puede

deberse a una glucólisis estimulada por la alcalosis intracelular, lo que aumenta la síntesis de los compuestos fosforilados como la glucosa 6-fosfato y la fructosa 1,6-difosfato.

DIAGNÓSTICO

La exploración física revela una taquipnea que es una prueba que indica la existencia de una hipocapnia que podría ser debida a una alcalosis respiratoria primaria o a una respuesta compensatoria en un caso de acidosis metabólica. La determinación del pH extracelular y la concentración de P_{CO_2} y HCO_3^- confirmará, sin lugar a dudas, el diagnóstico de alcalosis respiratoria. También una alcalosis respiratoria puede ser una presentación precoz de la septicemia, y eso hay que tenerlo en cuenta cuando no se encuentra otra causa obvia para explicar la hiperventilación.

Puesto que la respuesta que provoca una hipocapnia es diferente según la forma de su aparición sea aguda o crónica, el diagnóstico correcto de este trastorno ácido-base es más difícil que la acidosis o la alcalosis metabólica. Supongamos, para dar un ejemplo, que un paciente se presenta con estos valores de gasometría arterial:

$$\begin{aligned} \text{pH arterial} &= 7,48 \\ P_{CO_2} &= 20 \text{ mm Hg} \\ [HCO_3^-] &= 16 \text{ meq/L} \end{aligned}$$

El pH básico con la hipocapnia indica el diagnóstico de alcalosis respiratoria. Cuando el P_{CO_2} está en 20 mm Hg, la concentración plasmática de HCO_3^- tendría que estar a 20 meq/L, más o menos, si la alcalosis respiratoria es aguda (ya que el HCO_3^- cae en 2 meq/L por cada caída de 10 mm Hg en el P_{CO_2}), o tendría que estar en alrededor de 16 meq/L, si la alcalosis respiratoria es crónica (ya que el HCO_3^- cae en 4 meq/L por cada caída de 10 mm Hg en el P_{CO_2}). Así que el intervalo normal para el HCO_3^- plasmático, en un paciente con alcalosis respiratoria, cuando el P_{CO_2} está a 20 mm Hg es de 16 a 20 meq/L. Los valores de HCO_3^- por encima o por debajo de este rango, de forma significativa, indican una alcalosis o acidosis metabólica super impuesta. En este ejemplo la concentración de HCO_3^- de 16 meq/L es coherente con el diagnóstico de una alcalosis respiratoria no complicada. Sin embargo, es también compatible con una alcalosis respiratoria aguda asociada con una acidosis metabólica, lo que contribuye a la caída del HCO_3^- plasmático. Así que la evaluación de los resultados de la gasometría arterial debe ir acompañada por el historial y la exploración física, y así lo manifiesta el ejemplo siguiente:

Historia clínica 21-1. Un niño de 5 años de edad, es presentado en urgencias en un estado de estupor. El único dato relevante era que aquel mismo día le habían visto jugar con una caja de aspirinas.

Comentario. Ahora la explicación más lógica de los valores de gasometría sería una sobredosis de salicilato. La alcalosis respiratoria aguda en este trastorno se ve complicada por una acidosis metabólica inducida por el salicilato, lo que da

lugar a una reducción de la concentración plasmática de HCO_3^- mayor de la esperada (de 20 meq/L a 16 meq/L)²⁷.

TRATAMIENTO

Generalmente no es necesario tratar la alcalosis sino su trastorno subyacente. No hay fundamento para el uso de fármacos que provoquen depresión de la respiración ni la administración de ácidos, tal como el HCL para intentar normalizar el pH. En aquellos pacientes que presentan síntomas de alcalosis respiratoria aguda importantes, la reinspiración del CO_2 espirado de una bolsa de papel suele aumentar su P_{CO_2} y aliviar sus síntomas. Es importante el seguimiento del paciente porque la reducción compensatoria de la concentración plasmática de HCO_3^- suele persistir y puede causar una acidosis metabólica mientras sube el P_{CO_2} y alcanza su nivel normal. Esto no suele ser importante, aunque en raras ocasiones requiere unas dosis mínimas de NaHCO_3 .

BIBLIOGRAFÍA

- Giebisch GE, Berger L, Pitts RF. The extrarenal response to acute acid-base disturbances of respiratory origin. *J Clin Invest* 34:231, 1955.
- Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, et al. Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis. *N Engl J Med* 280:117, 1969.
- Gennari JF, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypcapnia. *J Clin Invest* 51:1722, 1972.
- Gledhill N, Beirne GJ, Dempsey JA. Renal response to short-term hypocapnia in man. *Kidney Int* 8:376, 1975.
- Gougoux A, Kachny WD, Cohen JJ. Renal adaptation to chronic hypocapnia: Dietary constraints in achieving H^+ retention. *Am J Physiol* 229:1330, 1975.
- Krapf R, Beeler I, Hertner D, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis—The effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 324:1394, 1991.
- Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 1991, chap. 41.
- Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl J Med* 297:92,138,194, 1977.
- Fencel V, Miller TB, Pappenheimer JR. Studies on the respiratory response to disturbances of acid-base balance, with deductions concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid. *Am J Physiol* 210:459, 1966.
- Lugliani R, Whipp BJ, Seard C, Wasserman K. Effect of bilateral carotid-body resection on ventilatory control at rest and during exercise in man. *N Engl J Med* 285:1105, 1971.
- Mitchell RA, Carman CT, Severinghaus JW, et al. Stability of cerebrospinal fluid pH in chronic acid-base disturbances in blood. *J Appl Physiol* 20:443, 1965.
- Dempsey JA, Foster HV, DoPico GA. Ventilatory acclimatization to moderate hypoxemia in man: The role of spinal fluid $[\text{H}^+]$. *J Clin Invest* 53:1091, 1974.
- Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 333:1547, 1995.
- Weil JV, Byrne-Quinn E, Sadal E, et al. Hypoxic ventilatory drive in normal man. *J Clin Invest* 49:1061, 1970.
- Lenfant C, Sullivan K. Adaptation to high altitude. *N Engl J Med* 284:1298, 1971.
- Kornbluth RS, Turino GM. Respiratory control in diffuse interstitial lung disease and diseases of the pulmonary vasculature. *Clin Chest Med* 1:91, 1980.

17. Lourenco RV, Turino GM, Davidson LAG, Fishman AP. The regulation of ventilation in diffuse pulmonary fibrosis. *Am J Med* 38:199, 1965.
18. Szucs MM, Brooks HL, Grossman W, et al. Diagnostic sensitivity of laboratory findings in acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 74:161, 1971.
19. Aberman A, Fulop M. The metabolic and respiratory acidosis of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* 76:173, 1972.
20. Trenchard D, Gardner D, Guz A. Role of pulmonary vagal afferent nerve fibres in the development of rapid shallow breathing in lung inflammation. *Clin Sci* 42:251, 1972.
21. Horres AD, Bernthal T. Localized multiple minute pulmonary embolism and breathing. *J Appl Physiol* 16:842, 1961.
22. Rice RL. Symptom patterns of the hyperventilation syndrome. *Am J Med* 8:691, 1950.
23. Karetzky MS, Mithoefer JC. The cause of hyperventilation and arterial hypoxia in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Med Sci* 254:797, 1967.
24. Record O, Iles RA, Cohen RD, Williams R. Acid-base and metabolic disturbances in fulminant hepatic failure. *Gut* 16:144, 1975.
25. Simmons DH, Nicoloff J, Guze LB. Hyperventilation and respiratory alkalosis as signs of gram-negative bacteremia. *JAMA* 174:2196, 1960.
26. Tenny SM, Miller RM. The respiratory and circulatory actions of salicylate. *Am J Med* 19:498, 1955.
27. Gabow PA, Anderson R, Potts DE, Schrier RW. Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Arch Intern Med* 138:1481, 1978.
28. Lim VS, Katz AI, Lindheimer MD. Acid-base regulation in pregnancy. *Am J Physiol* 231:1764, 1976.
29. Takano N, Kaneda T. Renal contribution to acid-base regulation during the menstrual cycle. *Am J Physiol* 244:F320, 1983.
30. Rosenbaum BJ, Coburn JW, Shinaberger JH, Massry SG. Acid-base status during the interdialytic period in patients maintained with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 71:1105, 1969.
31. Posner JB, Plum F. Spinal-fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *N Engl J Med* 277:605, 1967.
32. Plum F. Mechanisms of central hyperventilation. *Ann Neurol* 11:636, 1982.
33. Saltzman H, Heyman A, Sieker HO. Correlation of clinical and physiologic manifestations of sustained hyperventilation. *N Engl J Med* 268:1431, 1963.
34. Ayres SM, Grace WJ. Inappropriate ventilation and hypoxemia as causes of cardiac arrhythmias: The control of arrhythmias without antiarrhythmic drugs. *Am J Med* 46:495, 1969.
35. Wasserman AJ, Patterson JL. The cerebral vascular response to reduction in arterial carbon dioxide tension. *J Clin Invest* 40:1297, 1961.
36. Posner JB, Swanson AG, Plum F. Acid-base balance in cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 12:479, 1965.
37. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 137:203, 1977.

Introducción a los trastornos de osmolalidad

La hiponatremia y la hipernatremia son trastornos clínicos frecuentes. Aunque se manifiesten como alteraciones de la concentración plasmática de Na^+ , estos trastornos son el reflejo de un balance hídrico alterado, que puede estar asociado o no a alteraciones del equilibrio de Na^+ . El repaso que viene a continuación es importante para comprender cómo tratar a los pacientes con hiponatremia o hipernatremia, aunque este tema es tratado con mayor detalle en los Capítulos 7 y 9.

DISTRIBUCIÓN HÍDRICA Y PRESIÓN OSMÓTICA

El agua corporal total (ACT) constituye aproximadamente el 60% del peso corporal en los hombres y el 50% en las mujeres. Está principalmente repartido entre los compartimientos intracelular (60% del agua corporal) y extracelular (40% del agua corporal). Además, aproximadamente la quinta parte del líquido extracelular está comprendido en el espacio vascular (plasma sanguíneo). Consecuentemente, un hombre normal, de 70 kg de peso, tendrá un agua corporal total de alrededor de 42 litros, de ellos 25 litros estarán en el compartimiento intracelular y 17 litros en el extracelular. Del volumen del compartimiento extracelular, 3 litros estarán en el espacio vascular.

Las fuerzas osmóticas son las que determinan la distribución del agua entre estos compartimientos. En cada compartimiento existe un soluto predominante que, al estar restringido principalmente, sirve para retener el agua en el mismo. De este modo las *sales de Na^+* (osmoles extracelulares), las *sales de K^+* (osmoles intracelulares) y las *proteínas plasmáticas* (osmoles intravasculares) sirven para mantener el volumen extracelular, intracelular e intravascular. En comparación con el Na^+ y el K^+ , la urea atraviesa fácilmente las membranas celulares y, por tanto, llega a equilibrarse por toda el agua corporal total. Consecuentemente, la urea no afecta a la distribución hídrica entre las células y el líquido extracelular y, por tanto se describe como un osmol *ineficaz*.

Los líquidos extracelular e intracelular (LEC y LIC) están en un equilibrio osmótico, ya que las membranas celulares son permeables al agua (la médula renal es una excepción). Cuando se establece un gradiente osmótico, *el agua fluye desde el compartimiento de menor osmolalidad al de la mayor osmolalidad hasta igualar sus presiones osmóticas.*

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS CAMBIOS PLASMÁTICOS DE LA OSMOLALIDAD

Se pueden demostrar los posibles efectos de las variaciones de la osmolalidad plasmática efectiva sobre la distribución hídrica interna, mediante las respuestas a la administración de NaCl, agua o una solución isotónica de NaCl y agua (Fig. 22-1). (Los métodos de cálculo del nuevo estado estacionario son comentados en la pág. 243.) Como el Na^+ está fundamentalmente restringido al LEC, la administración de NaCl sin agua aumentará la osmolalidad del LEC, lo que provocará un movimiento *extracelular* de agua (Fig. 22-1b). El equilibrio que se consigue está caracterizado por hipernatremia y un incremento equivalente de la osmolalidad del LEC (por un exceso de NaCl) y del LIC (por pérdida de agua). Además, esta redistribución hídrica aumenta el volumen extracelular mientras reduce el volumen intracelular.

Por tanto, *el efecto osmótico de la administración de NaCl se reparte por toda el agua corporal total, a pesar de que el NaCl se limita fundamentalmente al LEC.* En este ejemplo, se podría esperar, al añadir 210 meq de Na^+ a 17 litros de LEC, una subida de 12,5 meq/L de la concentración plasmática de Na^+ ($210 \div 17 = 12,5$). Sin embargo, la concentración plasmática de Na^+ sube en sólo 5 meq/L, ya que el movimiento extracelular de agua la diluye.

Cuando se administre sólo agua la situación es distinta, en la que surge una caída inicial de la osmolalidad extracelular y ésta fomenta el movimiento *intracelular* de agua (Fig. 22-1c). El nuevo estado estacionario se caracteriza por una reducción de la osmolalidad en los LEC y LIC, hiponatremia y expansión del volumen tanto del LEC como del LIC.

En contraste, el efecto único que produce una solución isotónica de NaCl es la expansión del volumen del LEC (Fig. 22-1d). Como la osmolalidad no cambia, no se producen desplazamientos de agua y la composición del LIC no experimenta cambios.

Los ejemplos de la página siguiente aclaran dos puntos de importancia clínica. En primer lugar, un aumento de la osmolalidad efectiva del LEC provoca una deshidratación celular (Fig. 22-1b), y una disminución de la osmolalidad efectiva del LEC provoca una sobrehidratación celular (Fig. 22-1c). Como se verá más adelante, es este flujo hídrico hacia fuera y hacia el interior de las células cerebrales el que produce los síntomas asociados con la hipernatremia y la hiponatremia, respectivamente. Estos desplazamientos hídricos no suceden y, por tanto, los síntomas de hiperosmolalidad no llegan a producirse, si la osmolalidad plasmática se eleva por un aumento gradual de la concentración de urea, como en la insuficiencia renal. La urea, en contraste con el Na^+ , atraviesa las membranas celulares con facilidad, y se llega a un equilibrio osmótico mediante el movimiento intracelular de la urea más que por el movimiento extracelular de agua.

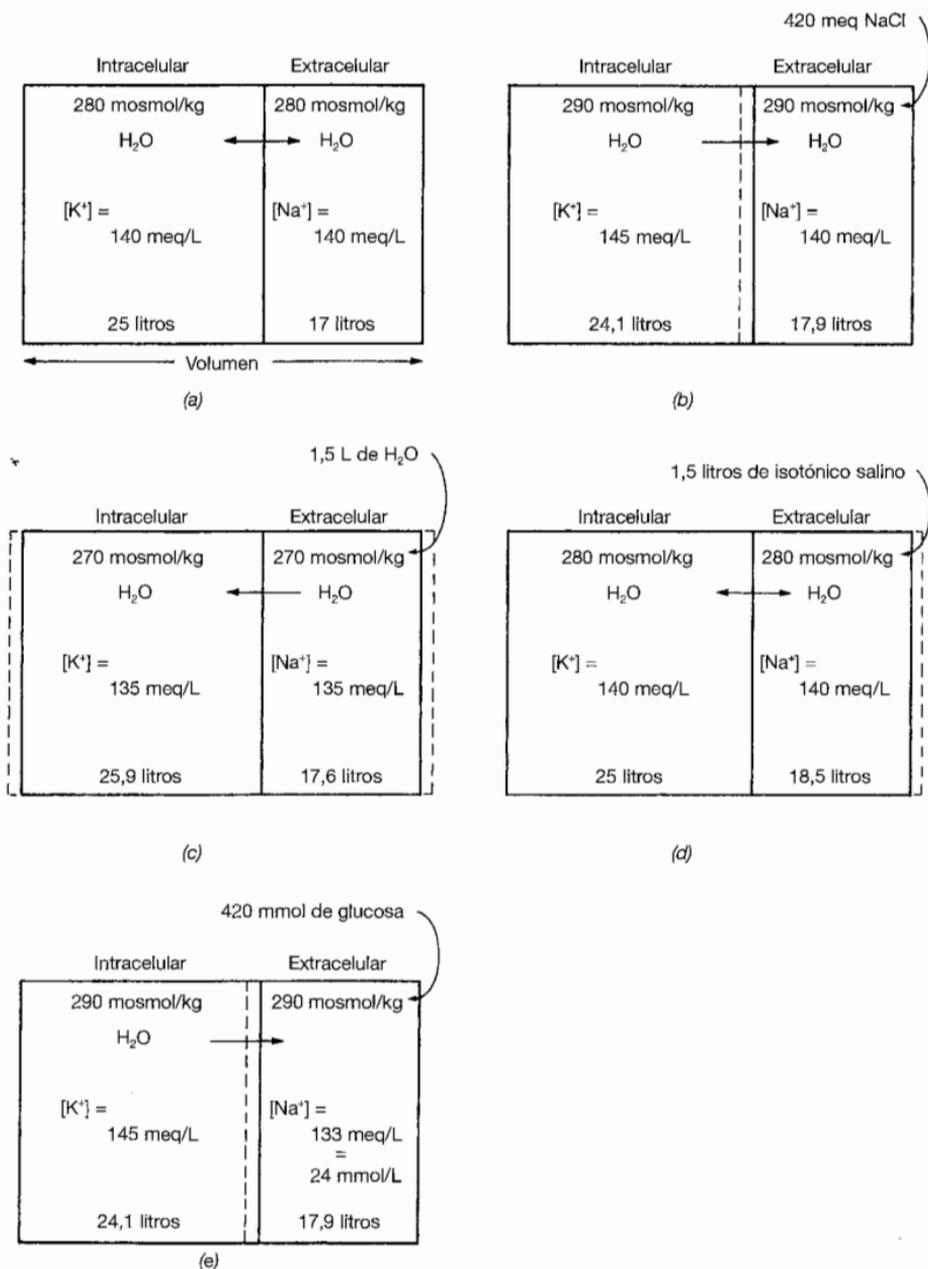


Figura 22-1. Osmolalidad de los líquidos corporales y distribución hídrica entre el líquido intracelular y el líquido extracelular basales (a) y tras añadir al líquido extracelular NaCl (b), H₂O (c), salino isotónico (d) o glucosa (e). Para simplificar, se supone que no existen más que las sales de Na⁺ y K⁺ en los líquidos extracelular e intracelular, respectivamente.

En segundo lugar, se puede apreciar que la concentración plasmática de Na^+ depende de la *relación* entre la cantidad de soluto y de agua, y no se correlaciona necesariamente con el volumen, el cual depende de la cantidad *total* de Na^+ y de agua. En cada uno de los ejemplos de la Figura 22-1, existe expansión del volumen extracelular, aunque la concentración plasmática de Na^+ sea elevada, disminuida o normal, respectivamente. Comentaremos las distintas respuestas fisiológicas a estas tres condiciones más adelante (véase «La regulación osmótica frente a la regulación volumétrica»).

SIGNIFICADO DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE SODIO

La comprensión del significado de la concentración plasmática de Na^+ , incluyendo sus diferencias con respecto al volumen extracelular, es esencial al enfocar la hipernatremia y la hiponatremia. Aunque parece más lógico considerar los cambios de la concentración plasmática de Na^+ como una indicación de un equilibrio sódico alterado, éstos casi siempre reflejan un *balance hídrico alterado*.

Concentración plasmática de sodio y osmolalidad plasmática

La osmolalidad de una solución está determinada por el número de partículas de soluto por kilogramo de agua. Como las sales de Na^+ (especialmente NaCl y NaHCO_3), la glucosa y la urea (determinada como nitrógeno ureico sanguíneo o BUN), son los osmoles extracelulares (y plasmáticos) principales, se puede calcular la osmolalidad plasmática (P_{osm}) aproximada mediante

$$P_{\text{osm}} \cong 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático} \frac{[\text{glucosa}]}{18} + \frac{\text{BUN}}{2,8} \quad (22-1)$$

donde 2 representa la contribución de los aniones que acompañan al Na^+ , y el 18 y el 2,8, divisores para convertir la concentración plasmática de glucosa y el BUN de unidades de miligramos por decilitro (mg/dl) a milimoles por litro (mmol/L).

Aunque la urea participa en el valor absoluto de la P_{osm} , en realidad no sirve para retener agua en el compartimiento extracelular, debido a su capacidad de penetrar las membranas. Consecuentemente, la urea es un osmol ineficaz y no participa en la P_{osm} efectiva:

$$P_{\text{osm}} \text{ efectiva} \cong 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático} + \frac{[\text{glucosa}]}{18} \quad (22-2)$$

En los humanos, los valores normales de estos parámetros son:

$$\begin{aligned} P_{\text{OSM}} &= 275 - 290 \text{ mosmol/Kg} \\ P_{\text{OSM}} \text{ efectiva} &= 275 - 285 \text{ mosmol/Kg} \\ [\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 137 - 143 \text{ meq/L} \\ [\text{Glucosa}] \text{ plasmática} &= 60 - 100 \text{ mg/dl (en ayunas)} \\ \text{BUN} &= 10 - 20 \text{ mg/dl} \end{aligned}$$

En condiciones normales, la glucosa y la urea aportan menos de 10 mosmol/Kg, y la concentración plasmática de Na^+ es el determinante principal de la osmolalidad:

$$P_{\text{OSM}} \cong 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático} \quad (22-3)$$

Por tanto, la hipernatremia representa hiperosmolalidad y, en la mayoría de los casos, la hiponatremia refleja hipoosmolalidad. Una excepción frecuente a esta relación general surge con la hiperglucemia debida a diabetes no controlada. La elevada concentración plasmática de glucosa aumenta la osmolalidad efectiva, sustrayendo agua celular y, de esta manera, bajando la concentración plasmática de Na^+ por dilución (Fig. 22-1e). Esto tiene trascendencia clínica, ya que hay que dirigir el tratamiento a corregir la hiperosmolalidad y no a rectificar la hipoosmolalidad que parece indicar la hiponatremia.

Concentración plasmática de sodio y osmolalidad corporal total

Si la concentración plasmática de Na^+ refleja el P_{OSM} y éste se encuentra en equilibrio con la osmolalidad corporal total, entonces (véase pág. 247)

$$[\text{Na}^+] \text{ plasmático} \propto \text{osmolalidad corporal total} \quad (22-4)$$

Ya que

$$\text{Osmolalidad corporal total} = \frac{\text{solutos extracelulares} + \text{intracelulares}}{\text{ACT}}$$

y las sales de Na^+ y K^+ (incluidos los aniones asociados) son los solutos extracelulares e intracelulares predominantes, respectivamente, se puede expresar la ecuación 22-4) de esta forma:

$$[\text{Na}^+] \text{ plasmático} \cong \frac{\text{Na}_e^+ + \text{K}_e^+}{\text{ACT}} \quad (22-5)$$

donde Na_e^+ y K_e^+ son las cantidades «intercambiables» totales de estos iones (Fig. 22-2)¹. Se emplea la parte intercambiable, ya que alrededor del 30% del Na^+ corporal y una fracción pequeña del K^+ se encuentran unidos a tejidos como el óseo en una forma «no intercambiable» y, por tanto, son *osmóticamente inactivos*.

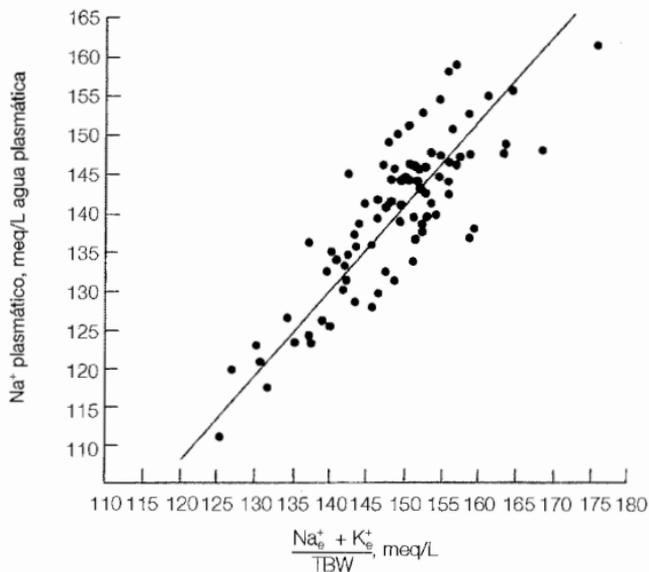


Figura 22-2. Relación entre la concentración de Na^+ en el agua plasmática y la relación $\text{Na}_e^+ + \text{K}_e^+/\text{ACT}$. (Adaptado de Edelman I, Leibman J, O'Meara M, Birkenfeld L, *J Clin Invest* 37: 1236, 1958, utilizado con autorización de American Society for Clinical Investigation.)

Se puede comprender la importancia que tienen las variables de la ecuación 22-5 al considerar el ejemplo de la Figura 22-1. Al aumentar el Na_e^+ con NaCl , se eleva la concentración plasmática de Na^+ ; al aumentar el ACT, baja la concentración plasmática de Na^+ ; y al aumentar el Na_e^+ a la vez que el ACT de forma proporcional con salino isotónico, la concentración plasmática de Na^+ no se ve afectada.

El efecto que tiene el K^+ , aunque menos obvio, es clínicamente importante. Si, por ejemplo, se pierde K^+ extracelular (pérdidas renales o digestivas), bajará la concentración plasmática de K^+ . Esto generará un gradiente de concentración favorable al movimiento extracelular del K^+ . Como los aniones intracelulares predominantes son proteínas y fosfatos orgánicos incapaces de salir rápidamente de la célula por su gran tamaño, existen tres maneras de mantener la electroneutralidad, y todas ellas bajan la concentración plasmática de Na^+ :

- Un movimiento intracelular del Na^+ extracelular, que baja directamente la concentración plasmática de Na^+ .
- Un movimiento extracelular del Cl^- (especialmente de los eritrocitos). Esta pérdida de KCl baja la osmolalidad intracelular, provocando un movimiento extracelular de agua, lo que reduce la concentración plasmática de Na^+ por dilución.
- Un movimiento intracelular de hidrogeniones procedentes de la disociación de amortiguadores extracelulares. Estos hidrogeniones, que son osmoneutrales, se unen con los amortiguadores intracelulares. La pérdida de K^+ intracelular produce un descenso en la osmolalidad intracelular que induce un movimiento extracelular osmótico de H_2O .

Por ejemplo, en algunos pacientes con hiponatremia inducida por diuréticos, la causa principal del descenso de la concentración plasmática de Na^+ resulta ser la reducción del K^+ y no del Na^+ , que es el responsable principal de la caída de la concentración plasmática de Na^+ . Además, la administración de KCl solo, eleva la concentración plasmática tanto del K^+ , como del Na^+ .

Un ejemplo clínico más frecuente de la importancia osmótica del K^+ se encuentra en la restauración de los fluidos en la depleción de volumen. Por ejemplo, en la cetoacidosis diabética, la alta concentración plasmática de glucosa aumenta la P_{OSM} . Por ello, se suelen administrar líquidos hipotónicos con el doble propósito de reponer el volumen y reducir la hiperosmolalidad. Esta solución, que contiene 77 meq de Na^+ y una cantidad equivalente de Cl^- , consta fundamentalmente de 500 ml de salino isotónico (77 meq de Na^+ en 500 ml o 154 meq/L) más 500 ml de agua libre. Sin embargo, los pacientes con cetoacidosis diabética padecen también de agotamiento potásico, por lo cual se les añaden frecuentemente 40 meq de KCl en el líquido de reposición. Esto aumenta la concentración ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) a 117 meq/L. Por consiguiente, cada litro del líquido ahora es como si contuviera 760 ml de líquido isotónico (117 meq en 760 ml o 154 meq/L) y sólo 240 ml de agua libre. La administración de esta solución a razón de 200 ml/h, suministra unos 50 ml/h de agua libre, lo cual equivale aproximadamente a las pérdidas imperceptibles de agua desde la piel y las vías respiratorias. Por tanto, no se logra retener agua libre ni reducir la P_{OSM} .

Hiponatremia e hipernatremia

Según la ecuación 22-5, se pueden inducir la hiponatremia o la hipernatremia mediante un desequilibrio de Na^+ , de K^+ o de agua. En las situaciones clínicas, sin embargo, estos trastornos *se producen casi siempre a causa de alteraciones del balance hídrico*. La hiponatremia, por ejemplo, casi siempre se ve provocada por la retención de agua ingerida o administrada. Aunque las pérdidas de ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) en mayor proporción que el agua también pueden bajar la concentración plasmática de Na^+ esto es poco frecuente, y ocurre en algunos pacientes con hiponatremia inducida por diuréticos tiazidas (véase Cap. 23).

La hipernatremia, por otro lado, resulta normalmente de unas pérdidas hídricas en mayor proporción que solutos y, en menor medida, de la administración de soluciones hipertónicas de Na^+ (véase Cap. 24). La toxicidad por hipercalemia (una concentración plasmática alta de K^+) impide la retención suficiente de K^+ para elevar la concentración plasmática de Na^+ . Como explicaremos más adelante, existen distintos mecanismos protectores para impedir los cambios de la concentración plasmática de Na^+ . En condiciones normales, no se produce hiponatremia por retención hídrica, ya que el exceso de agua se excreta en la orina mediante la supresión de la secreción de la hormona anti-diurética. Las pérdidas excesivas de agua que pueden resultar en hipernatremia son inusuales, ya que la sed se encargará de reponer estas pérdidas.

Estados diarreicos. La diarrea es la situación clínica que más ilustra los distintos factores que pueden provocar cambios en la concentración plasmática de Na^+ . Aunque el líquido diarreico es más o menos isoosmótico con el plasma, su composición iónica es variable^{3,4}. En las diarreas secretoras (como en el cólera), la concentración de ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)

es semejante a la del plasma³. Por tanto, las pérdidas producen agotamiento potásico y deshidratación, pero no se alteran ni la P_{OSM} ni la concentración plasmática de Na^+ .

El cuadro en las diarreas osmóticas es distinto, como ocurre con la terapia con lactulosa, la malabsorción y algunas enteritis infecciosas. En esta situación, la concentración fecal de $(Na^+ + K^+)$ suele estar entre 30 y 110 meq/L, siendo la mayoría del resto de los osmoles solutos no reabsorbibles (como la lactulosa)^{3,4}. Como las pérdidas de agua superan las de Na^+ y K^+ , la concentración plasmática de Na^+ tiende a subir a pesar de que el líquido diarreico sea isoosmótico con el plasma⁵.

Los síndromes diarreicos afectan el balance hídrico en otros sentidos, ya que suelen estar asociados con fiebre, acidosis metabólica y depleción de volumen. La fiebre aumenta las pérdidas hídricas por sudor y la acidosis metabólica produce una hiperventilación compensadora que aumenta las pérdidas hídricas respiratorias. Por otro lado, la depleción de volumen es un estímulo fuerte de la sed y de la secreción de la hormona antidiurética (ADH), las cuales resultan en la retención hídrica mediante el aumento del aporte y la disminución de la excreción de agua.

En la mayoría de los pacientes con diarrea, los aumentos en la pérdida y en la retención de agua son aproximadamente equivalentes, y los cambios de la concentración plasmática de Na^+ son mínimos. Sin embargo, en los lactantes, el aumento del aporte hídrico es limitado y, por tanto, la enteritis y la fiebre pueden resultar en un balance hídrico negativo e hiponatremia, especialmente cuando existen pérdidas hídricas concurrentes a causa de una diarrea osmótica⁶. Por el contrario, los adultos son capaces de satisfacer su sed, pudiendo llegar a un balance hídrico positivo y, por consiguiente, a una hiponatremia.

REGULACIÓN DE LA OSMOLALIDAD PLASMÁTICA

La relación entre la concentración plasmática de Na^+ y el balance hídrico se puede aclarar más si consideramos los estímulos que, en condiciones normales, regulan ambos factores, tales como los cambios en el aporte y excreción de agua, no de Na^+ . La ingesta y las pérdidas de agua varían cada día, lo cual puede producir cambios de la P_{OSM} (véase Cap. 9). El organismo tiene tres fuentes hídricas: la bebida, el contenido hídrico de la comida y el agua de oxidación (por ejemplo, los hidratos de carbono se metabolizan en CO_2 y agua; véase la Tabla 22-1). La retención de agua tiende a bajar la P_{OSM} . Por otro lado, las pérdidas de agua en orina y heces y también por la piel y los pulmones (pérdidas imperceptibles), tienden a aumentar la P_{OSM} .

En condiciones normales existe un equilibrio entre la ingesta y la excreción netas de agua, de manera que la P_{OSM} se mantiene dentro de estrechos límites. El impulso de regulación se origina en los osmorreceptores del hipotálamo, los cuales perciben cambios de P_{OSM} de tan sólo 1 %, y repercuten en la sed y en la excreción hídrica mediante la secreción de ADH de la hipófisis posterior (véase Cap. 6).

La ADH aumenta en el riñón la permeabilidad hídrica de los túbulos colectores, produciendo un aumento de la reabsorción renal de agua y una orina hiperosmótica (U_{OSM} y densidad urinaria altas). En ausencia de ADH, la reabsorción hídrica desciende y se produce una orina más diluida (U_{OSM} y densidad urinaria bajas), ya que los túbulos colectores se vuelven relativamente impermeables al agua.

Tabla 22-1. Balance hídrico diario típico en un individuo normal^a

| Fuente | Aporte hídrico, ml/día | Fuente | Eliminación hídrica, ml/día |
|--------------------------------|------------------------|------------------|-----------------------------|
| Ingesta de agua | 1.400 | Orina | 1.500 |
| Contenido hídrico de la comida | 850 | Piel | 500 |
| Agua de oxidación | 350 | Vía respiratoria | 400 |
| | | Heces | 200 |
| Total | 2.600 | | 2.600 |

^a Estos valores dan por entendido que existe un nivel bajo de sudoración. Sin embargo, con ejercicio físico o en días de calor, las pérdidas por sudoración se ven marcadamente aumentadas, y superan los 5 litros/día en algunos casos. En esta situación, la subida de la osmolalidad plasmática aumenta la sensación de sed, lo cual resulta en un incremento apropiado del aporte hídrico.

Los osmorreceptores controlan la P_{OSM} de la siguiente manera: tras una sobrecarga hídrica, la P_{OSM} desciende y la secreción de ADH se encuentra inhibida. Así se fomenta la excreción del exceso de agua y, de esta manera, se rectifica la P_{OSM} . Por otro lado, si se desarrolla una hiperosmolalidad (como en la hipernatremia por pérdidas hídricas imperceptibles), la sensación de sed y la secreción de ADH se ven estimuladas. El aumento de la ingesta hídrica y la conservación renal de agua combinados producen una retención hídrica y un descenso apropiado de P_{OSM} . (En contraste, los osmorreceptores no son sensibles a la hiperosmolalidad inducida por BUN, ya que éste es un osmol ineficaz.)

Este mecanismo regulador se ve perturbado por aquellos trastornos neurológicos que interfieren con el funcionamiento del hipotálamo o de la hipófisis posterior, o por los trastornos renales que perjudican la capacidad de concentración o dilución urinaria. Además, no existen factores capaces de *anular* los efectos de la osmolalidad en las funciones hipotalámicas. La sed y la secreción de ADH provocadas por depleción de volumen son estímulos especialmente potentes (véase Cap. 6)⁷⁻⁹. Consecuentemente, los pacientes hipovolémicos tienen una sed y una secreción aumentada de ADH persistentes, aunque padezcan hiponatremia. En esta situación, se mantienen el volumen y la perfusión tisular a costa de la P_{OSM} .

Osmorregulación frente a regulación de volumen

Es importante distinguir entre la osmorregulación y la regulación de volumen (Tabla 22-2). Como hemos comentado, la relación entre los solutos (principalmente sales de Na^+ y K^+) y el agua determina la P_{OSM} , mientras que el volumen extracelular es determinado por las *cantidades absolutas* de Na^+ y agua. Dos ejemplos sencillos pueden ilustrar las frecuentes ocasiones en las que ambos parámetros están disociados. El ejercicio físico en un día de calor resulta en la transpiración de un sudor diluido. El efecto final consiste en un aumento de la concentración plasmática de Na^+ , pero en un *descenso* del volumen extracelular. Por otro lado, la retención hídrica inducida por una secreción persistente de ADH provoca un descenso de la concentración plasmática de Na^+ , pero un *aumento* del volumen. Por tanto, el valor de la concentración plasmática de Na^+ *no aporta información para predecir* el estado del volumen.

Tabla 22-2. Diferencias entre osmorregulación y regulación de volumen

| | Osmorregulación | Regulación de volumen |
|--------------------|---|---|
| Lo que se percibe | Osmolalidad plasmática | Volumen circulatorio efectivo |
| Sensores | Osmorreceptores hipotálamicos | Seno carotídeo Arteriola aferente Aurículas |
| Ejecutores | Hormona antidiurética | Sistema renina-angiotensina-aldosterona Sed Sistema nervioso simpático Péptidos natriuréticos, incluyendo péptido natriurético atrial y urodilatín Natriuresis por presión Hormona antidiurética |
| Lo que es afectado | Excreción hídrica y, mediante la sed, ingesta de agua | Excreción urinaria de sodio |

Hemos hecho hincapié en el papel que desempeñan los osmorreceptores, la ADH y la sensación de sed en la regulación de la P_{OSM} , principalmente mediante cambios en el balance hídrico. La regulación volumétrica, por otro lado, tiene como objetivo el mantenimiento de la perfusión tisular. Mecanismos sensores y ejecutores distintos están implicados en este proceso, ya que su fin es la regulación de la excreción urinaria de Na^+ y no la osmolalidad (Tabla 22-2). El índice de la excreción urinaria de Na^+ se ve controlado principalmente por la aldosterona, la angiotensina II y, tal vez, por los péptidos natriuréticos; los cambios de la concentración plasmática de Na^+ tienen un efecto mínimo, a no ser que haya una alteración del volumen (véase Cap. 8). Por tanto, la concentración urinaria de Na^+ tendría que estar a menos de 25 meq/L en la hiponatremia por pérdida neta de Na^+ (depleción de volumen), y a más de 40 meq/L en la retención primaria de agua (expansión de volumen). De este modo, la determinación de la concentración urinaria de Na^+ es una parte importante del enfoque diagnóstico en la hiponatremia (véase Cap. 23).

Se pueden demostrar los papeles independientes que desempeñan las vías de osmorregulación y regulación de volumen, mediante la respuesta producida por la administración de NaCl, agua y de una solución isotónica de NaCl (como en la Figura 22-1):

- El salino isotónico aumenta el volumen extracelular sin variar la P_{OSM} (Fig. 22-1d). Por tanto, sólo se activan los receptores de volumen y se fomenta la pérdida urinaria de NaCl (y agua), mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona y tal vez también mediante la secreción del péptido natriurético atrial (o péptidos afines, véase pág. 190).
- Una sobrecarga hídrica bajaría la P_{OSM} (Fig. 22-1c). Esto desencadenaría secuencialmente la inhibición de la liberación de ADH, la excreción de orina diluida y la excreción rápida del exceso de agua. Esta respuesta suele ser tan eficiente que la expansión volumétrica no permanece y sólo se experimentan cambios mínimos

de las hormonas reguladoras (como el péptido natriurético auricular), o de la excreción de NaCl¹⁰.

- La administración de NaCl sin agua aumenta el volumen extracelular (Fig. 22-1b) y produce pérdidas renales de NaCl. Además, el aumento de la P_{OSM} estimula la liberación de ADH y la sed. Estos cambios resultan en una retención hídrica que reduce la osmolalidad hacia la normalidad, al mismo tiempo que expande el volumen, fomentando aún más la excreción renal de la sobrecarga de NaCl. El resultado final es la excreción del exceso de Na^+ en una orina relativamente concentrada, cuya composición se asemeja a la de la administración neta.

Depleción de volumen frente a deshidratación

Un error frecuente, en cuanto a terminología se refiere, es suponer que la depleción volumétrica (o hipovolemia) y la deshidratación son sinónimos¹¹. La depleción de volumen se refiere a la depleción del volumen extracelular por cualquier causa, aunque su causa principal suelen ser las pérdidas hidroelectrolíticas. En contraste, la deshidratación se refiere a la hipernatremia provocada únicamente por pérdidas hídricas; estos pacientes además padecen hipovolemia.

OSMOLALIDAD Y DENSIDAD URINARIAS

La evaluación de la capacidad de concentración o dilución de la orina resulta útil en el diagnóstico de los pacientes con hipernatremia o hiponatremia. Se puede realizar esto mediante la determinación de la osmolalidad urinaria, o si no hay osmómetros disponibles, mediante la determinación de la densidad urinaria. En general, la densidad urinaria se correlaciona de forma aceptable con la U_{OSM} , empleando la relación siguiente:

| Densidad | Osmolalidad |
|----------|-------------|
| 1,000 | 0 |
| 1,010 | 350 |
| 1,020 | 700 |
| 1,030 | 1 050 |

No obstante, esta relación cambia cuando hay moléculas más grandes en la orina, como en la diuresis osmótica de glucosa o tras la administración de medios radiológicos de contraste. En estas situaciones, la determinación de la densidad urinaria puede resultar engañosa, ya que estaría elevada desproporcionadamente con respecto a los cambios de la U_{OSM} .

RELACIÓN ENTRE TOMA Y ELIMINACIÓN

Durante la terapia de los pacientes con hiponatremia o hipernatremia hay que comparar detenidamente el aporte líquido neto con el gasto urinario, ya que cambiar el balance

hídrico puede resultar en la corrección de la concentración plasmática de Na^+ hacia la normalidad. Por ejemplo, los pacientes con hiponatremia que no tienen hipovolemia pueden ser tratados mediante la restricción de líquido. Si se logra mantener el aporte hídrico por debajo de la excreción de agua, se producirán una pérdida hídrica neta y un aumento de la concentración plasmática de Na^+ .

Hay que hacer hincapié en que *la composición de los líquidos administrados y la de los excretados suelen ser muy distintas*. De este modo, la mera comparación del aporte y la excreción puede no predecir de forma precisa el efecto del tratamiento. Si, por ejemplo, las pérdidas urinarias hidrosalinas inducidas por diuréticos son repuestas con un volumen equivalente de agua, el paciente recupera su balance hídrico. Sin embargo, las pérdidas salinas no se recuperan y esto provocaría hipoosmolalidad e hiponatremia.

El siguiente caso clínico ilustra una evaluación más compleja de un balance de líquidos:

Caso clínico 22-1. Una señora de 58 años de edad con un carcinoma indiferenciado microcelular pulmonar, es ingresada con letargo progresivo y confusión. La exploración física demuestra una falta de hallazgos neurológicos focales y un peso corporal de 60 Kg. Los resultados analíticos revelan:

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 102 \text{ meq/L} \\ P_{\text{OSM}} &= 230 \text{ mosmol/Kg} \\ [\text{Na}^+] \text{ urinario} &= 70 \text{ meq/L} \\ U_{\text{OSM}} &= 420 \text{ mosmol/Kg} \end{aligned}$$

Se hace un diagnóstico de síndrome de secreción inadecuada de hormona anti-diurética debida al tumor pulmonar (véase Cap. 23). Teniendo en cuenta la grave hiponatremia se le prescribe una restricción hídrica, salino hipertónico (concentración sódica de 513 meq/L; y osmolalidad de 1.026 mosmol/Kg) y furosemida. Durante la noche, la paciente recibe 1.700 ml de salino hipertónico y excreta 3.300 ml de orina con una osmolalidad de 300 mosmol/Kg y concentraciones de Na^+ y K^+ de 95 y 35 meq/L, respectivamente. Los análisis de seguimiento a la mañana siguiente revelan una concentración plasmática de Na^+ de 123 meq/L y una osmolalidad plasmática de 271 mosmol/Kg.

Comentario. A primera vista, parece improbable que un balance hídrico negativo sólo 1.600 ml pueda producir esta notable subida de la concentración plasmática de Na^+ y de la osmolalidad. No obstante, una valoración más detallada del aporte y la eliminación revela cómo han ocurrido estos cambios^{4a}. La paciente pesaba al ingresar 60 Kg, de los que aproximadamente la mitad eran de agua. Por tanto su ACT al ingresar era de 30 litros. Como la osmolalidad de todos los compartimientos es igual,

$$\text{Osmoles corporales totales} = \text{ACT} \times P_{\text{OSM}}$$

Como la P_{OSM} efectiva es aproximadamente igual a $2 \times [Na^+]$ plasmático,

$$\begin{aligned} \text{Osmoles efectivos totales} &= \text{ACT} \times 2 \times [Na^+] \text{ plasmático} \\ &= 30 \times 204 \\ &= 6.120 \text{ mosmol} \end{aligned} \quad (22-6)$$

Al perder 1.600 ml de agua, su ACT ha descendido a 28,4 litros. Si sus osmoles totales se mantuvieran a 6.120, entonces se podría expresar la ecuación (22-6) de esta forma,

$$\begin{aligned} [Na^+] \text{ plasmático} &= \text{osmoles totales} \div (2 \times \text{ACT}) \\ &= 6.120 \div 56,8 \\ &= 108 \text{ meq/L} \end{aligned} \quad (22-7)$$

Este valor resulta claramente diferente del valor cuantificado de 123 meq/L. El error es la suposición de que los osmoles totales de la paciente se han mantenido sin cambios. El aporte osmolar total es de 1.745 mosmol (1.700 ml a 1.026 mosmol/kg) y sus pérdidas totales de $(Na^+ + K^+)$ son de 860 mosmol $[3,3 \text{ L} \times 130 \text{ meq/L} \times 2$ (corresponde a los aniones asociados). Por tanto, existe un aumento en los osmoles totales de 885 mosmol, desde 6.120 hasta 6.980 mosmol. Consecuentemente, de la ecuación (22-7),

$$\begin{aligned} [Na^+] \text{ plasmático} &= 6.980 \div 56,8 \\ &= 123 \text{ meq/L} \end{aligned}$$

Este resultado es idéntico al valor cuantificado.

PROBLEMAS

22-1. Se reciben los siguientes resultados analíticos de un paciente:

$$\begin{aligned} [Na^+] \text{ plasmático} &= 125 \text{ meq/L} \\ [\text{Glucosa}] &= 108 \text{ mg/dl} \\ \text{BUN} &= 140 \text{ mg/dl} \end{aligned}$$

- Calcule la osmolalidad plasmática.
- ¿Tendrá este paciente sintomatología de hiperosmolalidad?

22-2. Suponiendo que a un paciente que sólo produce orina isotónica respecto al plasma, se le administra exclusivamente salino isotónico (concentración de Na^+ de 154 meq/L igual que la del plasma):

- ¿Que pasaría con su osmolalidad plasmática y su concentración plasmática de Na^+ ?
- ¿Tendría efectos distintos una infusión lenta de salino de media isotonicidad (concentración de Na^+ de 77 meq/L) con un suplemento de 77 meq/L de K^+ en forma de KCl en la osmolalidad plasmática, en la concentración plasmática de Na^+ y en el volumen extracelular de este paciente?

* Los cálculos de este ejemplo son semejantes a los utilizados en el cálculo del nuevo estado estacionario en la figura 22-1 (véase la página 684).

BIBLIOGRAFÍA

1. Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld L. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 37:1236, 1958.
2. Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, Telfer N. Diuretic-induced hypanremia. *Ann Intern Med* 75:853, 1971.
3. Shiau Y-F, Feldman GM, Resnick MA, Coff PM. Stool electrolyte and osmolality measurements in the evaluation of diarrheal disorders. *Ann Intern Med* 102:773, 1985.
4. Teree T, Mirabal-Font E, Ortiz A, Wallace W. Stool losses and acidosis in diarrheal disease of infancy. *Pediatrics* 36:704, 1965.
5. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 81:1033, 1986.
6. Bruck E, Abal G, Aceto T. Pathogenesis and pathophysiology of hypertonic dehydration with diarrhea. *Am J Dis Child* 115:122, 1968.
7. Leaf A, Mamby AR. An antidiuretic mechanism not regulated by extracellular fluid tonicity. *J Clin Invest* 31:60, 1952.
8. Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int* 32(suppl 21):S-20, 1987.
9. Schrier RW, Bichet DG. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release and the pathogenesis of impaired water excretion in adrenal, thyroid, and edematous disorders. *J Lab Clin Med* 98:1, 1981.
10. Shore AC, Markandu ND, Sagnella GA, et al. Endocrine and renal response to water loading and water restriction in normal man. *Clin Sci* 75:171, 1988.
11. Mange K, Matsuura D, Cizman B, et al. Language guiding therapy: The case of dehydration versus volume depletion. *Ann Intern Med* 127:848, 1997.

Situaciones de hipoosmolalidad-hiponatremia

La introducción a estas patologías del equilibrio hídrico presentada en el Capítulo 22 debería repasarse antes de continuar con este tema.

FISIOPATOLOGÍA

La concentración plasmática de Na^+ es el principal determinante de la osmolalidad del plasma (P_{osm}). Como consecuencia, la hiponatremia, definida como la concentración plasmática de Na^+ inferior a 135 mEq/L, generalmente refleja hipoosmolalidad. Esta relación es importante porque la P_{osm} disminuida determina la entrada de agua en la célula; esta sobrehidratación, en particular en las células cerebrales, es la principal responsable de los síntomas que pueden asociarse a este desorden (véase «Síntomas», más adelante).

Los mecanismos básicos por los que se producen la hiponatremia y la hipoosmolalidad se pueden comprender con facilidad si se atiende a estas dos cuestiones diferentes:

- ¿Cómo desarrollan los pacientes la hiponatremia?
- ¿Por qué permanecen hiponatémicos?

Generación de la hiponatremia

A partir de la relación entre la concentración plasmática de Na^+ y la osmolalidad de los líquidos corporales (véase Fig. 22-2),

$$[\text{Na}^+] \text{ plasmático} \cong \frac{\text{Na}_o^+ + \text{K}_o^+}{\text{Agua corporal total}} \quad (23-1)$$

puede verse que cualquier pérdida de soluto (Na^+ o K^+) o retención de agua puede producir hiponatremia. Sin embargo, la pérdida de soluto, por vómitos o diarrea, generalmente se produce con un líquido isoosmótico con el plasma¹. La pérdida de líquido isoosmótico no puede disminuir directamente la concentración plasmática de Na^+ , pero la hiponatremia continuará si dichas pérdidas se reemplazan con la administración o ingestión de agua. Así, *la retención de agua que provoca un exceso de agua respecto a los solutos es el común denominador en casi todas las situaciones de hipoosmolalidad*. La conclusión de esta relación es que la hipoosmolalidad generalmente no puede producirse si no hay aporte de agua.

Perpetuación de la hiponatremia

La respuesta primaria a la disminución de la P_{osm} , como se produce en los sujetos normales tras la ingestión de una sobrecarga de agua, es el descenso de la secreción y síntesis de la hormona antidiurética (ADH; también llamada vasopresina), una respuesta mediada en parte por la reducción del ARN mensajero específico de la ADH^{2,3}. Esto provoca la siguiente secuencia de hechos: descenso de reabsorción de agua en los túbulos colectores, producción de una orina diluida, y rápida excreción del exceso de agua (más del 80% en cuatro horas). Este es un efecto dosis-dependiente, de forma que la osmolalidad urinaria final (U_{osm}) está determinada por la cantidad en que se haya inhibido la liberación de ADH.

Como se detalla en la Fig. 23-1, la secreción de ADH cesa esencialmente cuando la P_{osm} disminuye por debajo de 275 mosmol/kg, en cuyo caso la concentración plasmática de Na^+ debe ser de 135 mEq/L. En ausencia de ADH, la U_{osm} puede reducirse hasta 40–100 mosmol/kg (la gravedad específica corresponde a 1.001 a 1.003), con una capacidad excretora de agua máxima que puede exceder los 10 L/día de agua libre de solutos con una dieta regular.

Puesto que la capacidad para la excreción de agua es normalmente tan grande, la retención de agua que llegue a provocar hiponatremia sólo se produce cuando existe un *defecto en la excreción renal de agua*. Una excepción rara a esta regla se observa en pacientes con polidipsia primaria, quienes beben grandes volúmenes de líquido que sobrepasan incluso la capacidad excretora normal.

La excreción de agua libre depende de dos factores:

- La generación de agua libre y orina diluida por la reabsorción de ClNa sin agua en los segmentos diluidos en la rama ascendente del asa de Henle y, en menor grado, en el túbulo distal.
- La excreción de esta agua manteniendo los túbulos colectores impermeables al agua (véase Cap. 4).

Por lo tanto, una reducción en la excreción de agua libre, que se requiere para el desarrollo de la hiponatremia en la mayoría de los pacientes, debe incluir una alteración de alguno o varios de estos pasos (Tabla 23-1). Virtualmente, todos los pacientes hiponatrémicos (excepto aquellos con insuficiencia renal y polidipsia primaria) tienen un exce-

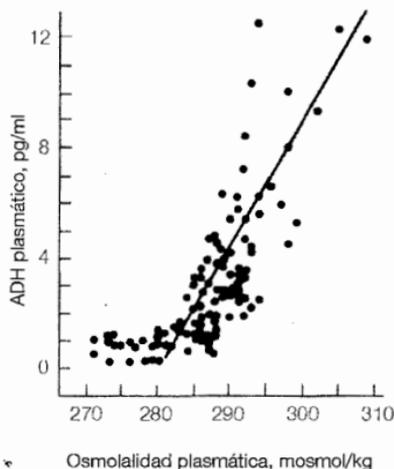


Figura 23-1. Relación entre la concentración plasmática de ADH y la osmolalidad plasmática en humanos adultos con modificaciones de la osmolalidad plasmática mediante variaciones del estado de hidratación. La secreción de ADH se suprime casi totalmente cuando la osmolalidad plasmática es inferior a 275-280 mosmol/kg. (Adaptado de Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL, Am J Med 72:339, 1982, utilizado con autorización.)

so de ADH, debido fundamentalmente al síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) o depleción del volumen circulante eficaz^{4,5}.

Este descenso en la excreción de agua libre se manifiesta por una U_{osm} inadecuadamente elevada (U_{osm} superior a 100 mosmol/kg y generalmente superior a 300 mosmol/kg), considerando la presencia de hipoosmolalidad. El defecto de excreción de agua no tiene que ser muy grave. Supongamos un paciente con un aporte diario de solutos de 400 mosmol y un aporte neto de agua (aporte menos pérdidas insensibles) de 2 litros. Para excretar esta carga y permanecer en situación de equilibrio, la U_{osm} media será de 200 mosmol/kg. Si este paciente no es capaz de reducir la U_{osm} por debajo de 222 mosmol/kg (todavía un poco hipoosmótico respecto al plasma), los 400 mosmol de solutos se excretarán en sólo 1.800 ml de agua, causando una retención diaria de 200 ml de agua con disminución gradual de la concentración plasmática de Na^+ .

En teoría, la desactivación de la sed debería proteger frente a la hiponatremia progresiva en este caso. Sin embargo, esto no ocurre, puesto que la mayor parte de los

Tabla 23-1. Factores fisiopatológicos que disminuyen la excreción renal de agua

Disminución de la generación de agua libre en el asa de Henle y el túbulo distal

A. Disminución del aporte de líquidos a dichos segmentos

1. Depleción del volumen circulante eficaz

2. Insuficiencia renal

B. Inhibición de la reabsorción de $ClNa$ por diuréticos

Incremento de la permeabilidad de los túbulos colectores debido a la presencia de ADH

A. Síndrome de secreción inadecuada de ADH

B. Depleción del volumen circulante eficaz

C. Insuficiencia suprarrenal

D. Hipotiroidismo

líquidos se ingieren por hábito o razones culturales (por ejemplo, café o soda con las comidas o en el aperitivo), no por la estimulación osmótica del mecanismo de la sed (véase Cap. 9).

ETIOLOGÍA

Dado que la hiponatremia con hipoosmolalidad está causada por la retención de agua libre de solutos, el diagnóstico diferencial de esta patología consiste fundamentalmente en las enfermedades que limitan la excreción de agua (Tabla 23-2)⁵.

Depleción del volumen circulante eficaz

El término volumen circulante eficaz se refiere al líquido que se perfunde de forma adecuada los tejidos (véase Cap. 8). La depleción del volumen eficaz puede asociarse con la reducción o la expansión del volumen extracelular. La depleción verdadera de volumen, es decir, la depleción de ambos compartimientos, intra y extracelular, puede producirse por la pérdida de líquidos en el tracto gastrointestinal, riñones o piel (Tabla 23-2). Así mismo, el descenso de la perfusión tisular también puede encontrarse en las situaciones de edema, por ejemplo, como consecuencia de la reducción primaria del gasto cardíaco en la insuficiencia cardíaca o en el descenso de la resistencia vascular en la cirrosis (véase Cap. 16).

Tabla 23-2. Etiología de la hiponatremia y la hipoosmolalidad

Patologías en las que se altera la excreción renal de agua

A. Depleción del volumen circulante eficaz

- 1 Pérdidas gastrointestinales: vómitos, diarrea, drenajes, hemorragia, obstrucción intestinal
2. Pérdidas renales: diuréticos, hipoaldosteronismo, nefropatía pierde-sal
3. Pérdidas cutáneas: corredores de maratón, quemaduras, fibrosis quística
4. Situaciones de edema: insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico con hipoalbuminemia intensa
5. Depleción de K⁺

B. Diuréticos

1. Tiazidas en casi todos los casos
2. Diuréticos de asa

C. Insuficiencia renal

D. Situaciones no hipovolémicas con exceso de ADH

1. Síndrome de secreción inadecuada de ADH
2. Déficit de cortisol
3. Hipotiroidismo

E. Descenso del aporte de solutos

F. Pérdida cerebral de sal

Patologías en las que la excreción renal de agua es normal

A. Polidipsia primaria

B. Reajuste del osmostato: depleción del volumen eficaz, embarazo, psicosis, cuadriplejía, malnutrición

La depleción del volumen eficaz predispone al desarrollo de hiponatremia a través de sus efectos sobre la excreción renal de agua, la sed y el balance del K^+ (Fig. 23-2). Independientemente de la causa subyacente, la depleción de volumen puede afectar a la excreción de agua de dos formas:

- La hipovolemia, actuando a través de los barorreceptores del seno carotídeo, es un potente estímulo para la secreción de ADH (véase Fig. 6-8), y causa un aumento de la permeabilidad al agua de los túbulos colectores. Por ejemplo, casi todos los pacientes hiponatémicos con insuficiencia cardíaca grave o cirrosis tienen niveles elevados de ADH circulante⁵⁻⁸. Esto puede denominarse *secreción adecuada de ADH*, pues el agua retenida contribuye a restaurar la normovolemia. De igual modo, la hipersecreción de ADH puede detenerse si aumenta la perfusión, como ocurre con la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA) en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca⁹.
- La combinación del descenso de la tasa de filtración glomerular (GFR) y el aumento de la reabsorción de Na^+ y agua en el túbulo proximal reduce el aporte de agua a los segmentos de dilución. Como consecuencia, la cantidad de agua libre que puede generarse es limitada¹⁰, incluso suprimiendo la liberación de ADH¹¹. Es probable que este efecto intrarrenal sea menos importante que el aumento de ADH, pues la administración de un antagonista de ADH revierte el defecto de excreción de agua en la insuficiencia cardíaca, cirrosis e insuficiencia renal experimental sin que se produzca una mejora de la perfusión tisular¹²⁻¹⁴.

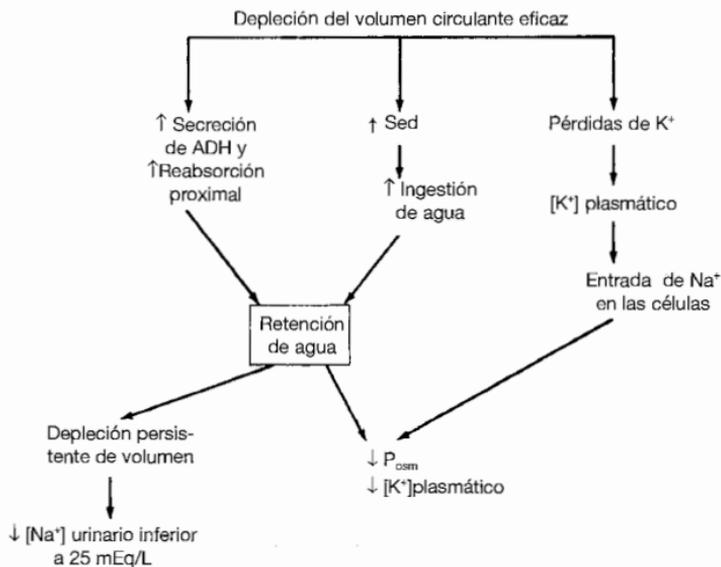


Figura 23-2. Fisiopatología del desarrollo de hiponatremia en la depleción del volumen circulatorio eficaz.

No es sorprendente que la tendencia a incrementar la liberación de ADH y reducir el aporte al asa se relacione con el grado de depleción de volumen. Así, el aumento de la gravedad de la insuficiencia cardíaca o la cirrosis se asocia con un incremento progresivo de ADH y de las otras dos hormonas «hipovolémicas», renina y norepinefrina¹⁵⁻¹⁸. El efecto resultante es que *la hiponatremia no se produce en ausencia de enfermedad avanzada*¹⁵⁻¹⁸. Los pacientes con insuficiencia cardíaca con concentraciones plasmáticas de Na^+ inferiores a 137 mEq/L presentan una reducción significativa de la supervivencia en comparación con los pacientes similares pero normonatremicos¹⁹. Es importante recordar en este sentido que la capacidad de excreción de agua normalmente es tan grande que incluso *una reducción pequeña en la concentración plasmática de Na^+ refleja una alteración grave de la excreción de agua* (a menos que el aporte se encuentre elevado de manera muy importante).

El *volumen de agua retenida se relaciona con la severidad de la reducción de excreción de agua y del aporte de la misma*. El aumento del aporte puede contribuir al desarrollo de hiponatremia en este caso, pues la depleción de volumen puede estimular directamente la sed²⁰. Un ejemplo interesante de la relación entre el aporte y la excreción se ha descrito en los corredores de maratón, con pérdidas estimadas de 10-14 litros de líquido con un contenido de Na^+ y K^+ de 20-100 mEq/L. Estas pérdidas se reponen casi completamente por soluciones de carbohidratos, que poseen mucho menor contenido en solutos. El efecto neto es la retención de agua y, en algunos casos de hiponatremia sintomática, la disminución de la concentración plasmática de Na^+ por debajo de 120 mEq/L²¹.

Otro ejemplo es la reposición de las pérdidas en las graves diarreas por cólera (que se asocia con concentraciones de sodio en heces de 120-140 mEq/L) con soluciones de rehidratación oral de osmolalidad reducida. Comparada con la terapia de rehidratación oral estándar (es decir, alta concentración de sodio) el uso de soluciones bajas en solutos puede incrementar la incidencia de hiponatremia²².

Por último, la depleción simultánea de K^+ también se corresponde con pérdidas de solutos eficaces y puede contribuir al desarrollo de hiponatremia. El efecto se debe al *intercambio transcelular de cationes*, en los que el K^+ sale de la célula para completar los depósitos extracelulares y la electroneutralidad se mantiene en parte mediante el desplazamiento del Na^+ al interior de la célula. En sujetos, por otro lado normales, la disminución de la P_{osm} es transitoria, pues la secreción de ADH se suprime (Fig. 23-1), lo que favorece la excreción de agua y la normalización de la P_{osm} y la concentración de Na^+ . Sin embargo, si se incrementa la liberación de ADH por depleción de volumen, la hiponatremia puede persistir. En este caso, la administración única KCl, puede revertir el intercambio de cationes y corregir parcialmente la disminución de la concentración plasmática de Na^+ ²³⁻²⁵.

Diuréticos

La hiponatremia es una complicación relativamente común, aunque en general leve, del tratamiento diurético. Sin embargo, la hiponatremia aguda grave puede producirse como una reacción idiosincrásica²⁴⁻²⁹, en particular en pacientes que también ingieren

grandes volúmenes de agua^{26,30}. Un análisis cuidadoso de 13 pacientes con historia de hiponatremia aguda inducida por tiazidas valora dichos pacientes y los controles tras la prueba de provocación con 50 mg de hidroclorotiazida²⁶. Sólo aquellos con hiponatremia previa presentaron una reducción de la concentración plasmática de Na^+ , que parecía debida fundamentalmente a un *aumento del aporte de agua* más que a una respuesta natriurética o diurética.

Tres mecanismos además del aporte de líquidos pueden contribuir a la hiponatremia inducida por diuréticos: la depleción de volumen (por mecanismos similares a los de la Fig. 23-2), la depleción de K^+ , y la inhibición directa de la dilución urinaria por disminución de la reabsorción de NaCl en el asa de Henle y el túbulo distal²⁹. Los valores simultáneos de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y la concentración de ácido úrico plasmático pueden ayudar a distinguir entre estos mecanismos en un paciente individual³¹. El aumento del aporte de agua y la expansión transitoria de volumen incrementan la excreción urinaria de urea y ácido úrico y el desarrollo de hipourémia (a menudo con BUN por debajo de 10 mg/dl) e hipouricemia (con frecuencia con niveles de ácido úrico por debajo de 4 mg/dl). Por el contrario, la depleción de volumen causa elevaciones de ambos parámetros.

Una observación en principio sorprendente es que *casi todos los casos de hiponatremia inducida por diuréticos se deben a tiazidas, no a diuréticos de asa*²⁴⁻³⁰. Esta diferencia de susceptibilidad puede relacionarse con los diferentes lugares de acción de estos fármacos en la nefrona (véase Cap. 15), que causan diversos efectos sobre la capacidad de concentración de la orina³². La orina concentrada se produce por el equilibrio entre el líquido de los túbulos colectores y el intersticio medular hiperosmótico (véase Cap. 4). Los diuréticos de asa interfieren en este proceso al inhibir la reabsorción de NaCl en la rama ascendente gruesa medular, y disminuyen por lo tanto la osmolalidad del intersticio³². Así, los diuréticos de asa puede inducir la depleción de volumen, provocando la liberación de ADH y el aumento secundario de la permeabilidad de los túbulos colectores al agua; sin embargo, el *grado de retención de agua y, por lo tanto, la tendencia a la hiponatremia se encuentran limitados por la ausencia de hipertonicidad medular*. Como se describe más adelante, la capacidad de los diuréticos de asa para disminuir la reabsorción de agua libre inducida por la ADH puede emplearse para el tratamiento de la hiponatremia de la SIADH.

Las tiazidas, por el contrario, actúan en la corteza del túbulo distal y no interfieren en la concentración de la orina o en la capacidad de la ADH para promover la retención de agua³². Así, el uso de diuréticos tiazidas representa prácticamente la única situación clínica en la que la hiponatremia se puede producir en parte por la pérdida de solutos eficaces ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) con exceso de agua. Este efecto resulta de la combinación de la pérdida de Na^+ y K^+ inducida por diuréticos y la retención de agua inducida por la ADH. Por ejemplo, en un estudio de siete pacientes, la concentración de Na^+ y K^+ en la orina al comienzo correspondía a 156 mEq/L mientras que los niveles plasmáticos eran inferiores a 110 mEq/L²⁷. Estas pérdidas se relacionaban directamente con la menor concentración plasmática de Na^+ , independientemente del nivel de aporte de agua.

Los estudios de pruebas de provocación han mostrado que la concentración plasmática de Na^+ comienza a disminuir a las 6-24 horas en los sujetos susceptibles^{26,27}; así, la hiponatremia se produce en dos semanas tras el comienzo del tratamiento en la mayo-

ría de los casos²⁹. Estos hallazgos no son sorprendentes, pues la respuesta máxima a una dosis dada de un diurético se observa con la primera dosis, y todas las complicaciones hidroelectrolíticas comienzan a desarrollarse en los primeros días (véase pág. 453). Tras las primeras semanas, se establece un *nuevo estado de equilibrio* en el que el aporte y la excreción son de nuevo equivalentes³³; y cualquier otra variación de la concentración plasmática de Na^+ se producirá sólo si existe algún problema añadido, como vómitos, diarrea, aumento del aporte de agua o administración de algún fármaco.

Insuficiencia renal

La enfermedad renal progresiva afecta a la dilución urinaria, como se manifiesta en la incapacidad para disminuir la osmolalidad urinaria tras una sobrecarga de agua^{34,35}. Este defecto se relaciona de forma importante con la diuresis osmótica asociada; si el aporte en la dieta es similar a lo normal, los pacientes con muy pocas nefronas funcionantes deberán aumentar la tasa de excreción de solutos en las nefronas restantes para mantener el equilibrio. Sin embargo, la excreción relativa de agua (calculada como la tasa de excreción de agua libre dividida por la tasa de filtración glomerular) no disminuye en la enfermedad leve-moderada³⁴. Así, los pacientes no oligúricos habitualmente son capaces de mantener la concentración plasmática de Na^+ cerca de lo normal mientras que el aporte de agua no sea excesivo. No obstante, la retención de agua con hiponatremia es frecuente cuando se disminuye mucho la GFR.

Síndrome de secreción inadecuada de ADH

SIADH constituye un problema frecuente que puede observarse en gran variedad de situaciones clínicas (Tabla 23-3). Se caracteriza por la liberación no fisiológica de ADH (es decir, no debido a estímulos habituales, hiperosmolalidad o hipovolemia) y por el hallazgo relativamente inusual de una *alteración de la excreción de agua cuando la excreción de Na^+ es normal*. La comprensión de las implicaciones de esta relación es imprescindible para instaurar el tratamiento adecuado (véase «Tratamiento», más adelante)³⁶.

Patogénesis. Las consecuencias hidroelectrolíticas de la actividad persistente de la ADH se representan en la Figura 23-3⁸⁹. El agua ingerida se retiene como consecuencia del efecto hormonal que potencia la reabsorción renal de agua, causando dilución (hiponatremia e hiposmolalidad) y expansión de los líquidos corporales⁹⁰. No se producen edemas, porque los receptores de volumen se activan, con aumento apropiado de la excreción urinaria de Na^+ y agua que puede estar mediada en parte por el incremento de liberación del péptido natriurético auricular⁹¹.

El efecto resultante es que la combinación de la retención de agua y la pérdida secundaria de solutos (sodio más potasio) puede explicar prácticamente toda la disminución de la concentración plasmática de sodio en el SIADH^{90,92}. Estas variaciones se producen en la secuencia siguiente⁹⁰: la hiponatremia se encuentra mediada inicialmente por la retención de agua

Tabla 23-3. Causas de SIADH según el probable mecanismo principal de acción

Aumento de la producción hipotalámica de ADH**A. Patologías neuropsiquiátricas**

1. Infecciones: meningitis, encefalitis, abscesos, herpes zóster
2. Vasculares: trombosis, hemorragia subaracnoidea o subdural, arteritis de la temporal
3. Neoplasias: primarias o metastásicas
4. Psicosis³⁷
5. Otras: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana³⁸, síndrome de Guillain-Barré, porfiria intermitente aguda, neuropatía autonómica, sarcoidosis hipotalámica, cirugía aguda pituitaria postransesfenoidal^{39,40}

B. Fármacos

1. Ciclofosfamida intravenosa (el aumento de sensibilidad también puede contribuir)⁴¹⁻⁵⁶
2. Carbamacepina (aunque el aumento de sensibilidad probablemente sea importante)^{44,45}
3. Vincristina o vinblastina^{46,47}
4. Tiotixene⁴⁸
5. Tioridacina⁴⁹
6. Haloperidol⁵⁰
7. Amitriptilina⁵¹
8. Fluoxetina o sertralina⁵²⁻⁵⁴
9. Inhibidores de la monoaminoxidasa⁵⁵
10. Bromocriptina⁵⁶
11. Lorcainida⁵⁷

C. Enfermedad pulmonar

1. Neumonía: viral, bacteriana o fúngica^{58,59}
2. Tuberculosis^{60,61}
3. Insuficiencia respiratoria aguda⁶²
4. Otros: asma, atelectasias, neumotórax^{58,63}

D. Paciente postoperatorio**E. Náuseas^{66,67}****F. Idiopático⁶⁸****Producción ectópica (no hipotalámica) de ADH**

- A. Carcinoma: pulmonar de células pequeñas^a, broncogénico, duodenal, pancreático, tímico, neuroblastoma del olfatorio⁶⁹⁻⁷²

Incremento del efecto de la ADH

- A. Clorpropamida⁷³⁻⁷⁷
- B. Carbamacepina⁷⁸⁻⁸¹
- C. Psicosis³⁷
- D. Ciclofosfamida intravenosa⁴²
- E. Tolbutamida⁸³

Administración exógena de ADH

- A. Vasopresina^{82,83}
- B. Oxitocina⁸⁴⁻⁸⁶

Posible producción de otro componente antiurético (o aumento de la sensibilidad a niveles muy bajos de ADH)

- A. Prolactinoma⁸⁷
- B. Macroglobulinemia de Waldenstrom⁸⁸

^a Causas más frecuentes.

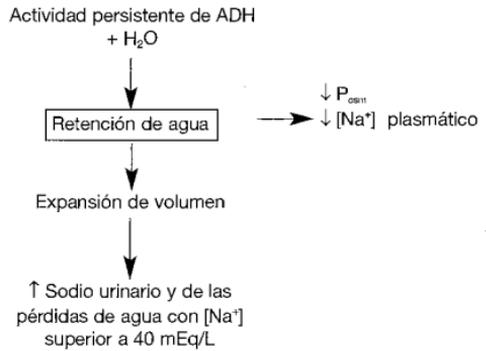


Figura 23-3. Fisiopatología de la hiponatremia en el síndrome de secreción inadecuada de ADH

inducida por la ADH. La expansión de volumen activa los mecanismos natriuréticos secundarios, con pérdidas de sodio y agua. El resultado es que en la SIADH la pérdida de sodio es más importante que la retención de agua. La hiponatremia grave también puede asociarse a las pérdidas de potasio; dado que el potasio es osmóticamente activo como el sodio, la pérdida de potasio puede contribuir a las reducciones de la osmolalidad del plasma y de la concentración de sodio⁹⁰. Este potasio deriva de las células y corresponde probablemente a parte de la respuesta reguladora de volumen. Las células que aumentan de tamaño como consecuencia de la entrada de agua pierden potasio y otros solutos en la hiponatremia, en un intento de restaurar el volumen celular (véase «Síntomas», más adelante).

Si los niveles de ADH liberado y de aporte de Na^+ y agua permanecen relativamente constantes, se alcanzará un nuevo estado de equilibrio en una o dos semanas, siendo entonces la excreción de Na^+ equivalente al aporte (resultando una concentración de orina que característicamente es superior a 40 mEq/L), *la concentración plasmática de Na^+ se reduce tanto por la retención de agua como por la pérdida de Na^+* ^{90,92*}, y el grado de hiponatremia es estable, pues el aporte de agua y la excreción también son equivalentes^{93,94}. Sólo se producirá una reducción más intensa de la concentración plasmática de Na^+ si existe un aumento de la secreción de ADH o del aporte de agua.

La estabilización de la concentración plasmática de Na^+ en este caso se asocia con una reducción de la osmolalidad urinaria que parece reflejar una resistencia parcial de los túbulos colectores al efecto de la ADH^{93,94}. Este escape frente a la antiuresis inducida por la ADH parece estar mediado por el descenso de la expresión de la acuaporina 2, el canal de agua sensible a la ADH de los túbulos colectores^{97,98}; la regulación de la acuaporina 2 en este caso no parece relacionarse con la osmolalidad plasmática o tisular⁹⁸.

Es importante insistir en que la ingestión de agua es un paso esencial en el desarrollo de la hiponatremia en la SIADH. Si se restringe el aporte de agua, no se producirá la retención de agua *ni la pérdida de Na^+ y no disminuirá la concentración plasmática de Na^+* ^{89,93}.

* Se ha sugerido que el desplazamiento de Na^+ hacia las células, donde se conjuga y queda osmóticamente inactivo, también puede contribuir a la reducción de la concentración plasmática de Na^+ en el SIADH⁹⁵. Sin embargo, esta hipótesis no se ha demostrado, y es probable que la retención de agua y la pérdida de Na^+ sean suficientes para explicar la hiponatremia en la mayoría de los casos^{92,96}.

Secreción de ADH. Aunque debe pensarse que la ADH se libera al azar en el SIADH, esto sólo ocurre en una minoría de pacientes, distinguiéndose cuatro patrones de liberación de ADH (Fig. 23-4). Además, no existe correlación entre dichos patrones y la causa subyacente de SIADH²⁰.

- El tipo A se caracteriza por variaciones erráticas en la secreción de ADH que resultan independientes de la P_{osm} . En este caso, la liberación de ADH se produce al azar o como respuesta a estímulos de volumen, pues parece haberse perdido la regulación osmótica.
- El tipo B corresponde a un «reajuste del osmostato» en el que la secreción de ADH varía adecuadamente con la P_{osm} , pero la curva se desplaza hacia la izquierda (véase «Reajuste del osmostato», más adelante). En este caso, la concentración plasmática de Na^+ permanece relativamente estable (habitualmente entre 125 y 130 mEq/L), la orina puede diluirse adecuadamente tras una sobrecarga de agua, y no aparece hiponatremia progresiva.
- El tipo C se caracteriza por la liberación normal de ADH cuando la P_{osm} es normal o está elevada, pero con incapacidad para reducir la secreción de ADH por debajo de cierto nivel tras una sobrecarga de agua. Este defecto refleja una pérdida selectiva de la capacidad de la hipoosmolalidad para suprimir la ADH.
- El tipo D es el menos frecuente, y se asocia con una secreción normal de ADH. En estos pacientes puede encontrarse un aumento de la sensibilidad a la ADH (por ejemplo, con la clorpropamida)⁷⁵⁻⁷⁷ o algún otro factor antiurético⁸⁷.

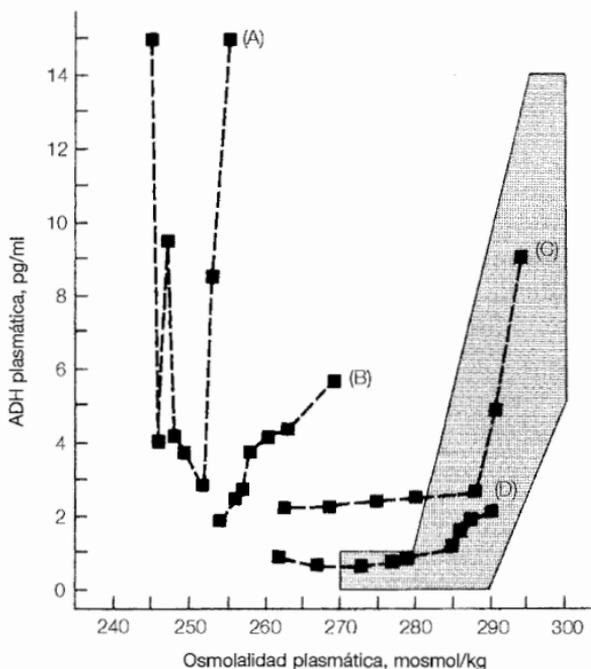


Figura 23-4. Relación entre los niveles plasmáticos de ADH y la osmolalidad plasmática en pacientes con SIADH. La osmolalidad plasmática está aumentada en estos pacientes inicialmente hipoosmolares mediante la administración de salino hipertónico. El área sombreada corresponde al rango normal. (De Robertson GL, Shelton RL, Athar S, *Kidney Int* 10:25, 1976. Reproducido con autorización de *Kidney International*.)

Equilibrio ácido-base y balance del potasio. Aunque la retención de agua disminuye la concentración plasmática de Na^+ por dilución, no reduce la concentración plasmática de HCO_3^- o, en la mayoría de los casos, la concentración plasmática de K^{+89} . El mantenimiento del equilibrio ácido-base en la expansión de volumen hipotónico parece estar mediado por la entrada de los iones H^+ en las células^{99,100} y por el aumento de la excreción renal de $\text{H}^+ 101$, pudiendo evitar ambos la reducción dilucional de la concentración plasmática de HCO_3^- . Este efecto de acidosis dilucional que se produce al comienzo, se reducirá por la entrada del exceso de iones H^+ dentro de las células, donde se combinan con los tampones celulares^{99,100}. El aumento asociado de la excreción urinaria de $\text{H}^+ 101$, puede reflejar la estimulación directa de la ADH sobre la secreción distal de $\text{H}^+ 102$.

La hipocalemia dilucional se evita en la SIADH fundamentalmente por la salida de K^+ fuera de las células. Parte de este transporte de K^+ puede reflejar el intercambio catiónico transcelular, pues se debe mantener la electroneutralidad al penetrar los iones H^+ en las células para ser tamponados⁹⁹. Sin embargo, la excreción renal de K^+ puede incrementarse y seguirse de leve hipocalemia si la P_{osm} disminuye por debajo de 240 mosmol/kg (concentración plasmática de Na^+ inferior a 115 mEq/L)¹⁰¹. La elevación de aldosterona inducida por la hiponatremia puede contribuir a este proceso^{103,104}.

Etiología. La SIADH puede producirse por un aumento de la secreción hipotalámica, la producción hormonal ectópica (no hipotalámica), la potenciación del efecto de la ADH o la administración de ADH exógena u oxitocina (Tabla 23-3). Ciertas *patologías neuropsiquiátricas* pueden favorecer la liberación de ADH, bien directamente o bien por activación de las neuronas corticales que pueden estimular el hipotálamo^{37,89,105}. Por ejemplo, la SIADH puede aparecer en el 20% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea¹⁰⁶, y en 20%-35% de pacientes con cirugía pituitaria transesfenoidal [en los que también puede contribuir la insuficiencia suprarrenal derivada a la alteración de la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH)]^{39,40}. Por otro lado, a menudo existe en los pacientes psicóticos un trastorno más complejo del manejo del agua, pues pueden aumentar la liberación de ADH, la respuesta renal a ADH y el aporte de agua^{37,107}.

La hiponatremia también se detecta en más del 40% de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana³⁸. La depleción de volumen y la insuficiencia renal son responsables en muchos casos, pero los pacientes parecen presentar SIADH^{38,108}. También pueden desempeñar cierto papel la neumonía por *Pneumocystis carinii*, las neoplasias y la patología del sistema nervioso central.

Aunque los *fármacos* pueden causar SIADH, la mayoría de los preparados de la Tabla 23-3 se asocian sólo excepcionalmente con el desarrollo de hiponatremia¹⁰⁹. No obstante, existen algunos fármacos que requieren cierto énfasis. Debe tenerse especial cuidado con la ciclofosfamida, un agente alquilante que puede aumentar la sensibilidad a la ADH e incluso su liberación cuando se administra de forma intravenosa a altas dosis, pero no de forma oral a dosis bajas⁴¹⁻⁴³. Generalmente se recomienda un aporte abundante de líquido para limitar el contacto del fármaco con la vejiga y evitar la cistitis hemorrágica. No obstante, la combinación del aumento del efecto de la ADH con el *incremento del aporte de agua puede causar hiponatremia grave*, en ocasiones fatal dentro de las primeras 24 horas^{41,43}. Esta complicación puede reducirse empleando salino isotónico en lugar de agua para mantener una diuresis abundante.

La clorpropamida, un hipoglucemiante oral que se emplea ahora excepcionalmente, es la causa más predecible de SIADH inducida por fármacos. Cuando se usaba para la diabetes mellitus, disminuía la concentración plasmática de Na^+ aproximadamente en el

4%-6% de los pacientes^{73,74}. Este problema suele ocurrir con mayor probabilidad en pacientes de más de 60 años en tratamiento con diuréticos tipo tiazidas⁷⁴. Otros fármacos hipoglucemiantes, como la tolazomida y la acetohexamida, tienen efectos opuestos, pues favorecen un ligero ascenso de la excreción de agua (por un mecanismo desconocido)¹¹⁰.

La clorpropamida parece actuar principalmente potenciando el efecto de la ADH, pero sin aumentar su secreción⁷⁵⁻⁷⁷. Se desconoce completamente cómo se produce. En animales de experimentación, la clorpropamida aumenta directamente la reabsorción de ClNa en la rama ascendente gruesa medular, un efecto que incrementaría la osmolalidad intersticial medular y, por lo tanto, la capacidad de la ADH para elevar la U_{osm} ^{76,77}. También se ha sugerido un efecto directo de la clorpropamida sobre las células de los túbulos colectores, incrementando la permeabilidad al agua a través de un efecto independiente de la ADH; se desconoce la forma en que se produce esto¹¹¹.

La clorpropamida incrementa la acción de la ADH, pero es necesaria la presencia de cierta cantidad de ADH circulante para que tenga lugar dicha potenciación⁷⁷. Como se señala en Figura 23-3, algunos sujetos normales mantienen niveles basales de ADH bajos (< 2 pg/ml) a pesar de existir hipoosmolalidad; es posible que sean dichos individuos quienes posean mayor probabilidad de desarrollar hiponatremia con clorpropamida⁷³. El empleo simultáneo de otro fármaco que incremente la secreción de ADH (como un diurético del tipo tiazida) también aumentará el riesgo de hiponatremia^{73,112}.

Los antiinflamatorios no esteroideos también pueden potenciar el efecto de la ADH. Está mediado por la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas, pues las prostaglandinas normalmente antagonizan la acción de la ADH (véase pág. 172). A pesar de este efecto, la hiponatremia espontánea es un suceso infrecuente, probablemente porque la secreción de ADH se reduce, bien por efecto directo de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas¹¹³ o bien debido a la disminución inicial de la P_{osm} si se retiene agua. Estos agentes, sin embargo, pueden exacerbar la tendencia a la hiponatremia en pacientes con depleción de volumen o SIADH.

Las *enfermedades pulmonares* (en especial la neumonía pero incluyendo asma agudo, atelectasias, empiema, neumotórax, tuberculosis e insuficiencia respiratoria aguda) pueden producir SIADH⁶⁸⁻⁶³. El mecanismo por el que se produce es incierto, pero puede participar el descenso del retorno venoso pulmonar, causando la activación de los receptores de volumen¹¹⁴. El hallazgo de disminución de la concentración de Na^+ en orina en algunos pacientes es compatible con esta hipótesis^{69,115}.

Las *enfermedades pulmonares* también pueden incrementar de algún modo la liberación central de ADH. Este hecho se ha documentado en la tuberculosis, en la que muchos pacientes presentan un patrón de reajuste del osmostato. Además, se ha demostrado que el etanol puede aumentar la excreción de agua, presumiblemente mediante la inhibición de la secreción hipotalámica de ADH^{60,61}.

En los pacientes sometidos a *cirugía mayor*, es frecuente la secreción inadecuada de ADH y persiste durante 2-5 días^{68,64}. Esta respuesta parece estar mediada por los aferentes del dolor que estimulan directamente el hipotálamo⁶⁵. También puede operar un mecanismo adicional en los pacientes sometidos a comisurotómia mitral como tratamiento de la estenosis mitral; en este caso, la reducción aguda de la presión de la aurícula izquier-

da puede activar los receptores auriculares de volumen y contribuir al aumento de liberación de la ADH¹¹⁶.

Se ha documentado la *producción tumoral ectópica* de ADH en cierta variedad de neoplasias, en particular en el carcinoma pulmonar de células pequeñas (*oat cell*) (Tabla 23-3). Se han obtenido pruebas de la síntesis hormonal tumoral tras la demostración de que dichos tumores pueden sintetizar tanto ADH como su neurofina transportadora, que derivan de un precursor común⁶⁹⁻⁷².

La *oxitocina* es la segunda hormona sintetizada por el hipotálamo y secretada por la neurohipófisis. Sus principales efectos radican sobre la función uterina y la lactancia, pero la oxitocina también posee actividad antidiurética significativa. El uso de infusiones intravenosas de esta hormona en sueros dextrosados para estimular el parto en embarazadas causa retención de agua, hiponatremia grave y convulsiones en la madre y en el feto⁸⁴⁻⁸⁶. Se puede prevenir esta complicación limitando la cantidad de agua administrada y empleando salino isotónico en lugar de dextrosados. También puede inducirse la hiponatremia mediante la administración de ADH exógena para control de la hemorragia o dDAVP para la poliuria en la diabetes insípida central o hemorragia secundaria a disfunción plaquetaria (véase Cap. 24)^{82,83}.

A veces no se identifica la causa de la SIADH⁶⁸. Aunque algunos de estos pacientes se clasifican como idiopáticos durante muchos años, es esencial la monitorización cuidadosa y repetida para identificar la presencia de un tumor oculto (especialmente pulmonar)^{68,71}. Además, debe considerarse la arteritis de la temporal en pacientes ancianos con elevación de la velocidad de sedimentación sin causa que la explique¹¹⁷.

En resumen, la SIADH se puede producir por cierta variedad de patologías. Se caracteriza por los siguientes hechos: (1) hiponatremia e hipoosmolalidad, (2) U_{osm} inadecuadamente alta (superior a 100 mosmol/kg), (3) concentración urinaria de Na^+ superior a 40 mEq/L, a menos que el paciente posea depleción de volumen por otra razón, (4) normovolemia, (5) función renal, suprarrenal y tiroidea normal y (6) equilibrio ácido-base y balance del K^+ normal.

Otro hallazgo frecuente, aunque no patognomónico es la hipouricemia debido al aumento de excreción urinaria de uratos¹¹⁸. La expansión de volumen inicial inducida por la retención de agua puede reducir la reabsorción proximal de Na^+ y uratos. En comparación, la reabsorción de sodio y urato se potencian y es frecuente la hiperuricemia en pacientes hiponatrémicos con depleción del volumen eficaz.

Pérdida cerebral de sal

Alguna vez, los pacientes con enfermedades cerebrales (lo más frecuente, con hemorragia subaracnoidea) desarrollan hiponatremia con todos los hallazgos asociados al SIADH (incluyendo la hipouricemia), excepto que en ellos la depleción de volumen y la elevada concentración de Na^+ en la orina se deben a pérdidas urinarias de Na^+ , no a la expansión de volumen¹¹⁹⁻¹²³.

La etiología de este síndrome cerebral de pérdida de sal no se conoce completamente. Una posibilidad es la liberación de una hormona por el cerebro dañado que provoque la pérdida de sal y uratos¹²⁴. El péptido natriurético cerebral podría ser esta hormona. Un estudio prospectivo evaluó 10 pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática

comparándolos con otros 10 pacientes sometidos a craneotomía electiva por tumores cerebrales y con 40 controles¹²³. Los pacientes con hemorragia subaracnoidea presentaban concentraciones plasmáticas elevadas del péptido natriurético cerebral. La concentración del péptido natriurético auricular en plasma era normal, mientras que la aldosterona estaba reducida en los pacientes con hemorragia subaracnoidea. La disminución de la aldosterona podría estar mediada en parte por los péptidos natriuréticos.

Insuficiencia suprarrenal

La hiponatremia es una frecuente complicación de la insuficiencia suprarrenal. El déficit de cortisol parece desempeñar un papel fundamental, pues la reposición del cortisol incrementa rápidamente la tasa de excreción de agua y la concentración plasmática de Na^+ hacia la normalidad¹²⁶⁻¹²⁸, aunque la depleción de volumen debida a diarrea, vómitos o pérdidas renales de Na^+ (causando ausencia de aldosterona) pueden contribuir a la disminución de la concentración plasmática de Na^+ ¹²⁵.

El efecto deletéreo del déficit de cortisol se relaciona significativamente con el aumento de liberación de ADH, como se demuestra por la capacidad de un antagonista de ADH para revertir casi completamente el defecto de excreción de agua¹³. La hipersecreción de ADH, en este caso, se debe en parte a la depleción de volumen eficaz, pues se reducen por un mecanismo desconocido la presión sanguínea sistémica, el gasto cardiaco y finalmente el flujo sanguíneo renal¹²⁹. Además, la ADH es un importante secretagogo de la ACTH que se cosecreta con la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por las células de los núcleos paraventriculares¹³⁰⁻¹³². Así, el cortisol influye negativamente sobre la liberación de CRH y ADH, un efecto inhibitorio de retroalimentación que desaparece en la insuficiencia de cortisol.

Hipotiroidismo

La hiponatremia significativa es una complicación inusual del hipotiroidismo. No se conoce bien el mecanismo por el que se produce. En dichos pacientes suele disminuir el gasto cardiaco y la GFR^{134,135}, variaciones que pueden causar la liberación de ADH y disminuir el aporte de agua a los segmentos de dilución¹³⁴⁻¹³⁸. Esto último puede tener particular importancia en los pacientes en los que la hiponatremia ha causado la supresión apropiada de ADH¹³⁷. El equilibrio hídrico normal puede restaurarse mediante la administración de hormona tiroidea.

Reajuste del osmostato

Como se ha descrito previamente, los pacientes con reajuste del osmostato tienen respuestas normales de los osmorreceptores frente a las variaciones de la P_{osm} , pero el umbral para la liberación de ADH (y generalmente para el desencadenamiento de la sed) se encuentra disminuido (Fig. 23-4, patrón B)²⁰. Como consecuencia, la concentración plasmática de Na^+ se encuentra por debajo de lo normal pero estable (habitualmente entre 125 y 130 mEq/L), pues se mantiene la capacidad de excreción de agua.

Los pacientes con reajuste del osmostato cumplen todos los criterios de SIADH, y la única pista para el diagnóstico es la presencia de leve hiponatremia estable²⁰. También se ha descrito un reajuste del osmostato en cierto número de situaciones particulares. Se incluyen los estados de hipovolemia (en los que el estímulo del barorreceptor para la liberación de ADH se impone sobre la función normal del osmorreceptor; véase Fig. 6-10)²⁰, cuadriplejía (en la que la depleción de volumen eficaz puede deberse a retención venosa en los miembros inferiores)¹³⁹, psicosis¹⁴⁰ y malnutrición crónica¹⁴¹. En el último caso, la alteración del metabolismo celular puede ser la responsable de la función anormal del osmorreceptor. La corrección del problema subyacente y la hiperalimentación pueden resultar eficaces para retornar la concentración plasmática de Na⁺ a la normalidad¹⁴¹.

También se encuentra un reajuste del osmostato en todas las *mujeres embarazadas*, con una disminución de la concentración plasmática de Na⁺ de aproximadamente 5 mEq/L^{142,143}. Esta alteración ocurre en los dos primeros meses de embarazo y luego se mantiene estable hasta el momento del parto. El aumento de la secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG) puede tener un papel importante en esta respuesta^{142,143}, quizá a través de la liberación de la hormona ovárica relaxina¹⁴⁴.

Se ha propuesto que estas variaciones hormonales puedan afectar directamente al osmorreceptor o puedan actuar directamente contribuyendo a la vasodilatación sistémica del embarazo, induciendo así una depleción relativa de volumen. Dos observaciones en animales de experimentación y en mujeres sugieren una acción directa sobre el osmorreceptor: (1) la expansión persistente de volumen durante el embarazo no aumenta la concentración plasmática de Na⁺, como sería esperable si hubiera hipovolemia, y (2) la administración de hCG a mujeres normales durante la fase luteínica del ciclo menstrual^{145,146} o la administración crónica de relaxina a ratas¹⁴⁴ pueden disminuir la concentración plasmática de Na⁺ y reajustar el umbral para la liberación de ADH y de la sed a pesar de mantener una dieta rica en Na⁺.

Polidipsia primaria

Los pacientes con polidipsia primaria se caracterizan por un aumento de la ingestión de agua y por presentar poliuria o sed excesiva. Esta enfermedad es muy prevalente en la psicosis, y afecta hasta al 7% de los pacientes con esquizofrenia^{37,147,148}. Muchos de estos pacientes presentan excesivas ganancias de peso durante el día (debido a la retención transitoria de parte del exceso de agua). Además de la psicosis subyacente, la sensación de sequedad de boca en los pacientes que se encuentran en tratamiento con fenotiacinas, puede contribuir al aumento de la ingestión de agua¹⁴⁹. La polidipsia primaria también puede aparecer en enfermedades hipotalámicas (como la sarcoidosis), en las que se puede afectar directamente el mecanismo de la sed¹⁵⁰.

Se presume que puede ser importante un *defecto central en la regulación de la sed* en la patogénesis de la polidipsia^{29,148}. Por ejemplo, en algunos casos, el umbral osmótico para la sed es inferior al umbral para la liberación de ADH¹⁵¹.

En esta enfermedad, la concentración plasmática de Na⁺ generalmente es normal o sólo está ligeramente reducida, pues el exceso de agua puede excretarse rápidamente^{147,152}. Sin embargo, algunas veces el aporte de agua supera los 10-15 L/día y excede la

capacidad excretora renal, lo que causa una hiponatremia potencialmente fatal^{147-149,153-156}. Por ejemplo, una paciente fue capaz de disminuir su concentración plasmática de Na^+ hasta 84 mEq/L, aunque su GFR era normal y la orina se mantuvo diluida (U_{osm} equivalente a 74 mosmol/kg, gravedad específica de 1.001)¹⁵³. También puede inducirse la hiponatremia sintomática por la sobrecarga aguda de 3-4 litros de agua en pacientes ansiosos antes de un estudio radiológico o una prueba de fármacos en orina, como se ha descrito en algunos casos¹⁵⁷.

La tendencia a la hiponatremia de los pacientes con polidipsia primaria aumenta si además existe un defecto simultáneo de la excreción de agua. Esta combinación puede observarse en pacientes en tratamiento diurético^{30,156}; en pacientes psicóticos con disfunción cerebral subyacente y, en casos seleccionados, los fármacos antipsicóticos (reflejados en Tabla 23-3) pueden aumentar la liberación de ADH y favorecer la ingestión de agua^{37,158} o la secreción de ADH inducida por los vómitos o el estrés.

Otro ejemplo interesante de este fenómeno se ha descrito en los bebedores de grandes cantidades de cerveza, con reducción de la capacidad excretora de agua por escaso aporte en la dieta¹⁵⁹. Un sujeto normal puede excretar 750 mosmol/día de solutos, en su mayoría NaCl , KCl , NH_4Cl , y urea (que deriva del metabolismo de las proteínas). La U_{osm} mínima es de 50 mosmol/kg, por lo que el volumen urinario máximo será de 15 litros: $750 \text{ mosmol/día} \div 50 \text{ mosmol/kg} = 15 \text{ L/día}$. Sin embargo, la carga diaria de solutos puede ser inferior a 250 mosmol en los bebedores de cerveza, quienes sólo ingieren pequeñas cantidades de Na^+ , K^+ y proteínas. En este caso, el volumen urinario máximo es de sólo 5 litros ($250 \div 50 = 5 \text{ L/día}$), y se producirá hiponatremia si se ingiere una cantidad superior de líquido (principalmente cerveza).

Seudohiponatremia

En algunos pacientes, la disminución de la concentración plasmática de Na^+ se asocia con una P_{osm} normal o disminuida, más que con hipoosmolalidad. Se denomina pseudohiponatremia (Tabla 23-4)¹⁶⁰. Esta patología pone de relieve la importancia de la medición de la P_{osm} en pacientes con hiponatremia, pues el *tratamiento no debería actuar directamente sobre la disminución de la concentración plasmática de Na^+* .

Hiponatremia con P_{osm} normal. La disminución de la concentración plasmática de Na^+ sin variaciones de la P_{osm} puede producirse cuando se reduce la fracción plasmática

Tabla 23-4. Etiología de la pseudohiponatremia

Disminución de la concentración plasmática de Na^+ con P_{osm} normal

- A. Hiperlipidemia grave
- B. Hiperproteinemia grave
- C. Resección transuretral de próstata o de vejiga o litotricia ultrasónica

Disminución de la concentración plasmática de Na^+ con P_{osm} elevada

- A. Hiperglucemia
- B. Administración de manitol hipertónico
- C. Administración intravenosa de inmunoglobulina con maltosa en pacientes con insuficiencia renal

consistente en agua. Un litro de plasma contiene normalmente 930 ml de agua, y los 70 ml restantes corresponden a proteínas y lípidos plasmáticos. Sin embargo, la cantidad de agua plasmática puede reducirse hasta 720 ml por litro de plasma en la hiperlipidemia grave (como en la diabetes mellitus no controlada) o la hiperproteinemia (como el mieloma múltiple)¹⁶⁰⁻¹⁶². La P_{osm} no se afecta en este caso, pues los lípidos se encuentran en una fase diferente y el osmómetro sólo mide la actividad del agua plasmática*. No obstante, la concentración plasmática de Na^+ , medida por litro de plasma, no de agua plasmática se reducirá artificialmente a 110 mEq/L (154 mEq/L de agua plasmática \times 0,72 litros de agua plasmática por litro de plasma).

Esta forma de pseudohiponatremia, que no requiere tratamiento para la hiponatremia, se diagnostica con facilidad por la presencia de suero quiloso (con hiperlipidemia) y P_{osm} normal. Se puede confirmar que la concentración de Na^+ del agua plasmática es normal mediante un electrodo ion-selectivo en lugar de un fotómetro de llama. Sin embargo, incluso esta modalidad no precisa si el plasma o la muestra de suero se encuentran diluidos, porque una dilución 1:100 de plasma total será mayor que una dilución 1:100 del agua plasmática¹⁶⁰. Supongamos, por ejemplo, que el agua plasmática (con una concentración de Na^+ de 150 mEq/L) corresponde al 80% del plasma; en este caso, cada litro de plasma contendrá 120 mEq de Na^+ y, corregido para la dilución, la verdadera concentración de Na^+ será de 120 mEq/L.

También puede observarse una reducción isoosmótica o ligeramente hipoosmótica de la concentración plasmática de Na^+ en pacientes sometidos a resección transuretral de próstata o de vejiga. En estos procedimientos pueden emplearse más de 20-30 litros de soluciones no conductoras irritantes que contienen glicina, sorbitol o manitol¹⁶³⁻¹⁶⁵. Se absorben cantidades variables de estos líquidos que penetran en los vasos sanguíneos dañados y llegan a través de fistulas al espacio retroperitoneal. Algunos pacientes absorben más de tres litros, con una reducción dilucional de la concentración plasmática de Na^+ , que puede ser inferior a 100 mEq/L. Un problema similar se produce con el empleo de soluciones con glicina para las irrigaciones durante la cirugía uteroscópica en las mujeres^{166,167}.

La incidencia de hiponatremia tras la resección transuretral se ha documentado en aproximadamente un 7% de los casos¹⁶⁸. Los factores de riesgo son la cirugía prolongada, las resecciones extensas de tejido y las soluciones de irrigación con exceso de peso, que se introducen, por lo tanto, a presión elevada^{163,165}.

El grado de hiponatremia se relaciona con la cantidad de líquido absorbido y con la tasa de absorción. La hiponatremia grave suele requerir una tasa de absorción de líquido superior a 200 ml/min. La disminución de la concentración plasmática de sodio es mayor cuando el líquido se absorbe primero y se limita al espacio extracelular. Sin embargo, en pocos minutos, la concentración plasmática de sodio comienza a elevarse incluso antes de que se excrete el líquido, probablemente por la entrada de la glicina y del agua en las células¹⁶⁶. En 2-4 horas, la glicina se encuentra distribuida casi por

* Las proteínas sólo suponen una contribución mínima a la P_{osm} , pues son moléculas muy grandes. Por ejemplo, la concentración plasmática normal de proteínas de 7 g/dl (o 70 g/l) corresponde a sólo 1,3 mosmol/kg. De este modo, al duplicar la concentración plasmática de proteínas se produce un ascenso muy ligero de la osmolalidad, pero se reduce la fracción de plasma que sólo es agua y disminuye, por lo tanto, la concentración plasmática de Na^+ .

igual entre los compartimientos intra y extracelular. En este momento, la glicina actúa como un osmol ineficaz, aumentando la osmolalidad del plasma (con efecto similar al de la urea en la insuficiencia renal) sin afectar a la distribución del agua entre los compartimientos líquidos¹⁰⁶. Este grado de hiponatremia corresponde a la verdadera hiponatremia, incluso aunque la osmolalidad del plasma habitualmente sea casi normal.

La osmolalidad del plasma en estos pacientes es variable¹⁶⁶. La solución de manitol es isoosmótica, mientras que las soluciones tanto de glicina como de sorbitol presentan una osmolalidad entre 165 y 200 mosmol/kg¹⁶⁴. Así, la osmolalidad inicial del plasma será normal o sólo ligeramente reducida¹⁶³⁻¹⁶⁵. Sin embargo, tanto la glicina como el sorbitol se metabolizan rápidamente y también se excretan por la orina, dejando agua libre. Como consecuencia, existe una tendencia a la disminución de la osmolalidad del plasma a no ser que la tasa de excreción del exceso de líquido sea, al menos, equivalente a la tasa de metabolismo y excreción de los solutos.

Estos pacientes pueden presentar confusión, desorientación, temblor, convulsiones e hipotensión, aunque la razón por la que aparecen estos síntomas no se conoce. La baja concentración plasmática de sodio *per se*, el grado variable de hipoosmolalidad, la toxicidad de la glicina y el aumento de amoníaco (procedente del metabolismo de la glicina) pueden contribuir en cada uno de los pacientes^{163-165,169}. Los estudios experimentales sugieren que la hipoosmolalidad puede no ser de gran importancia, pues no se evita su aparición con manitol para prevenir la disminución de la osmolalidad¹⁷⁰.

El diagnóstico de esta patología se sospecha por la historia clínica y se confirma precozmente al documentar la presencia de un intervalo (*gap*) osmolal, que define como diferencia entre la osmolalidad del plasma medida en el laboratorio y la osmolalidad del plasma calculada a partir de la siguiente fórmula (véase pág. 247):

$$P_{\text{osm}} \text{ calculada} = 2 \times \text{Na plasmático} + \frac{[\text{glucosa}]}{18} + \frac{\text{BUN}}{2,8}$$

En sujetos normales, el *gap* osmolal es nulo o apenas existe, pues habitualmente existe una íntima correlación entre los valores medidos y los calculados. Por el contrario, el *gap* osmolal puede superar los 30-60 mosmol/kg tras una resección transuretral como consecuencia de la acumulación de glicina, sorbitol o manitol^{164,165}. El *gap* osmolal también aumenta si existe una disparidad entre la P_{osm} y la concentración plasmática de Na^+ por hiperlipidemia, hiperproteinemia o la administración de manitol (véase más adelante). Otros fármacos, como etanol, metanol y etilenglicol, también pueden alcanzar concentraciones osmolales significativas en la sangre, produciendo un *gap* osmolal (véase pág. 607). Sin embargo, estos alcoholes son osmoles ineficaces (como la urea) y no afectan a la distribución del agua o a la concentración plasmática de Na^+ ¹⁷¹.

El tratamiento óptimo de la hiponatremia sintomática tras una resección transuretral o histeroscopia no está establecido. Puede administrarse salino hipertónico si disminuye la osmolalidad del plasma, pero tiene un dudoso papel cuando la osmolalidad plasmática se encuentra en el rango normal¹⁶³. Los beneficios de la elevación de la concentración plasmática de Na^+ en este caso pueden contrarrestarse por el aumento de la osmolalidad por encima de lo normal. Se ha empleado la hemodiálisis en pacientes con enfermedad renal

terminal que carecen de otros medios para excretar el exceso de solutos y de agua¹⁶⁶. Por el contrario, no es necesario ningún tratamiento específico en ausencia de síntomas. La excreción renal del exceso de líquido y el metabolismo y excreción del exceso de solutos corregirán rápidamente la hiponatremia mientras que la función renal sea casi normal.

Hiponatremia con aumento de la P_{osm} . Si se añade al líquido extracelular un soluto que apenas penetra en las células, como la glucosa, aumentará la P_{osm} . Así se creará un gradiente osmótico transcelular, se provocará el desplazamiento de agua fuera de las células y la reducción de la concentración plasmática de Na^+ por dilución (véase Fig. 22-1e). Por el contrario, la insulina favorece la penetración de la glucosa en las células, acompañada de agua, y aumenta la concentración plasmática de Na^+ .

Los cálculos fisiológicos sugieren que la concentración plasmática de Na^+ debe disminuir 1 mEq/L por cada 62 mg/dl (3,5 mmol/l) de aumento de la concentración plasmática de glucosa o manitol (que tienen el mismo peso molecular)¹⁷². No obstante, este factor de corrección estándar no se ha comprobado experimentalmente. En un intento de estudiar este problema, se provocó hiperglucemia en seis sujetos sanos mediante la administración de somatostatina (para bloquear la secreción endógena de insulina) y una solución de dextrosa hipertónica¹⁷³. Se observó una relación no lineal entre las variaciones de las concentraciones de glucosa y de sodio. Se aplicó el cociente 1:62 cuando la concentración plasmática de glucosa era inferior a 400 mg/dl. A concentraciones mayores, se observó una reducción mayor de la concentración plasmática de sodio. El cociente 1:42 (2,4 mEq/L de reducción de la concentración plasmática de sodio por cada elevación de 100 mg/dl de la glucosa plasmática) proporcionaba una mejor estimación de esta asociación que el cociente habitual de 1:62.

Las otras dos causas de hiponatremia con elevación de la P_{osm} son la administración de manitol hipertónico y de inmunoglobulina intravenosa^{174,175}. Aunque la medida de la concentración plasmática de manitol no se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios, se puede estimar la presencia de cantidades significativas de manitol en la sangre a partir del cálculo del *gap* osmolal. La inmunoglobulina suele administrarse en una solución de maltosa al 10%. La maltosa se metaboliza normalmente por la maltasa en el túbulo proximal. En cambio, en los pacientes con insuficiencia renal, la maltosa se puede acumular en el líquido extracelular, lo que incrementa la osmolalidad plasmática y disminuye la concentración plasmática de sodio por dilución¹⁷⁵.

Hiponatremia y uremia. Los pacientes con insuficiencia renal tienen aumento de la P_{osm} como consecuencia del incremento del BUN. Sin embargo, la urea es un osmol ineficaz, y la P_{osm} eficaz ($2 \times [Na^+]_{plasmático} + [glucosa]/18$) generalmente es normal o disminuida. Por ejemplo, consideremos un paciente con los siguientes valores plasmáticos:

$$[Na^+]_{plasmático} = 115 \text{ mEq/L}$$

$$[Glucosa] = 90 \text{ mg/dl}$$

$$BUN = 140 \text{ mg/dl}$$

$$P_{osm} = 285 \text{ mosmol/kg}$$

A pesar de la P_{osm} normal, la P_{osm} eficaz está intensamente disminuida a 235 mosmol/kg. Así, el paciente tiene hiponatremia verdadera, no pseudohiponatremia, y puede encontrarse sintomático.

SÍNTOMAS

Los síntomas directamente atribuibles a la hiponatremia verdadera reflejan la *disfunción neurológica inducida por la hipoosmolaridad*¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. Al disminuir la P_{osm} , se crea un gradiente osmolar a través de la barrera hematoencefálica, con desplazamiento de agua al interior de las células cerebrales (así como otras células). El grado de superhidratación cerebral parece correlacionarse con la gravedad de los síntomas. Como se refleja en Figura 23-5, la reducción rápida de la concentración plasmática de Na^+ a 119 mEq/L en conejos produce un aumento significativo del contenido cerebral de agua, síntomas graves y muerte. Por el contrario, el desarrollo lento de un grado similar de hiponatremia causa menor grado de edema cerebral y menor probabilidad de aparición de síntomas neurológicos^{176,178,179}.

El mecanismo de desplazamiento osmótico del agua hacia el cerebro se ha estudiado especialmente en ensayos con ratones sin los genes de la acuaporina 4, un canal de agua que se expresa en la interfase entre el cerebro y la sangre, y entre el cerebro y el

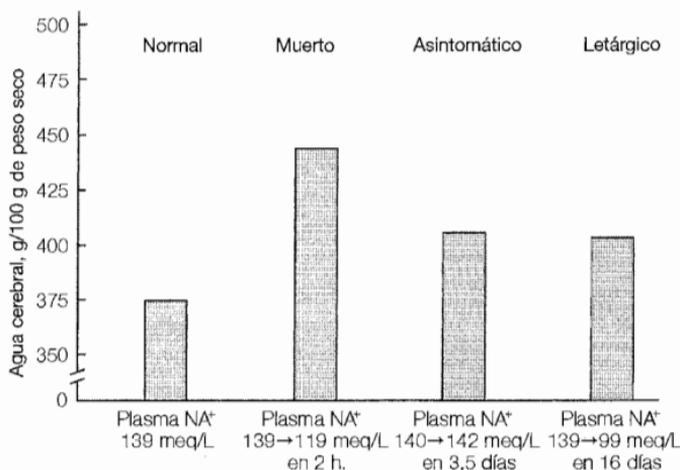


Figura 23-5. Contenido cerebral de agua en sujetos normales y en tres grupos de conejos hiponatremicos. Cuando la concentración plasmática de Na^+ disminuye de forma aguda hasta 119 mEq/L en 2 horas, el contenido cerebral de agua aumenta un 17% más de lo normal y se asocia con síntomas de gravedad y la muerte. Por el contrario, el descenso lento de la concentración plasmática de Na^+ hasta el mismo nivel en tres días y medio causa una menor elevación del agua cerebral (7%) sin síntomas. Por último, la reducción gradual de la concentración de Na^+ hasta niveles extremadamente bajos (99 mEq/L) produce un pequeño incremento del agua cerebral y sólo síntomas neurológicos leves. (De Arieff AI, Llach F, Massry SG, Medicine 55:121, 1976, utilizado con autorización.)

líquido cefalorraquídeo¹⁸⁰. Comparado con el ratón de tipo normal o salvaje, el ratón modificado presenta menos edema cerebral, morbilidad y mortalidad tras la inducción de la hiponatremia aguda, lo que sugiere que la acuaporina 4 interviene en una parte importante del transporte osmótico de agua hacia el interior del cerebro.

Adaptación osmótica

La adaptación a la hiponatremia reflejada en la Figura 23-5 se realiza en dos fases. En primer lugar, el edema cerebral inicial eleva la presión hidrostática del líquido cerebral intersticial. Esto crea un gradiente favorable para la salida de agua desde el intersticio cerebral hacia el líquido cefalorraquídeo, y disminuye así el grado de edema cerebral^{178,181}.

En segundo lugar, los solutos salen de las células, pues un descenso neto de la osmolalidad celular promueve la pérdida de agua, disminuyendo el edema cerebral^{178,182-184}. La adaptación celular inicial consiste en la pérdida de K^+ y Na^+ , proceso que se produce rápidamente a través de la activación de los canales quiescentes de las membranas celulares¹⁷⁸. Esto se sigue por un periodo de horas o días con pérdida de solutos orgánicos como mioinositol y los aminoácidos glutamina, glutamato y taurina¹⁸²⁻¹⁸⁴. Un estudio en humanos con espectroscopia de resonancia magnética (RM) encontraba un patrón algo diferente, siendo el mioinositol y la colina los principales solutos orgánicos que se perdían¹⁸⁵. (El mioinositol parece ser el principal osmolito *captado por* el cerebro como parte de la respuesta protectora en los pacientes con hipernatremia.)

Como se muestra en la Figura 23-6, dichos solutos (llamados *osmolitos*) representan aproximadamente un tercio de los solutos celulares perdidos en la hiponatremia crónica^{182,183}. Además, el grado de pérdida de osmolitos se relaciona directamente con la gravedad de la hiponatremia¹⁸⁴.

Aunque existe cuantitativamente una mayor pérdida de cationes que de osmolitos, el porcentaje de pérdida de dichos solutos es muy diferente: menos del 10% para la suma de K^+ y Na^+ frente a 60% aproximadamente para osmolitos. Esta observación sugiere una función específica para los osmolitos. Los osmolitos además de mantener el volumen celular, poseen la ventaja de no interferir con la función de las proteínas, a diferencia del efecto potencialmente deletéreo de grandes variaciones en la concentración celular de K^+ más Na^+ ¹⁸⁶. Así, la pérdida de osmolitos es una respuesta específica de las células que se produce más lentamente que la pérdida de cationes, porque se requiere la síntesis de nuevos transportadores¹⁷⁸. Variaciones similares, aunque en sentido contrario, se producen en la hipernatremia (véase Cap. 24).

El efecto neto de la adaptación osmótica consiste en que la gravedad de los síntomas neurológicos se relaciona con *la rapidez y el grado de reducción de la concentración plasmática de Na^+* ^{177,187-189}. Las variaciones inducidas por la hiponatremia aguda (desarrollada en 1-3 días) puede causar daños neurológicos permanentes y se deben fundamentalmente a la superhidratación cerebral. Este problema se produce con mayor probabilidad en los pacientes postoperatorios a quienes se administran grandes cantidades de líquidos hipotónicos o aquellos con hiponatremia inducida por tiazidas^{27,177,190,191}.

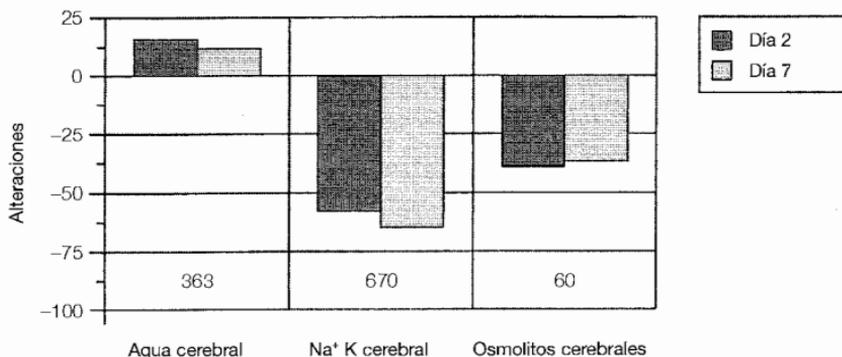


Figura 23-6. Alteraciones del agua cerebral, contenidos de sodio y potasio y tres solutos orgánicos—inositil, glutamina y taurina— tras el desarrollo de hiponatremia grave en ratas (concentración plasmática de sodio inferior a 110 mEq/L). Los números de abajo corresponden a los valores basales. El regreso del agua cerebral a la normalidad en el día 7 se debe a la pérdida de sodio, potasio y los solutos orgánicos (denominados osmolitos). Aunque la pérdida absoluta de osmolitos es menor que la de sodio y potasio, la pérdida fraccional es mucho mayor: 36 ó 60, ó 60%, frente a 60 ó 670, o menos del 10%). (Datos de Verbalis JG, Gullans SR, Brain Res 567:274, 1991, utilizado con autorización.)

En comparación, los síntomas son inusuales en la hiponatremia crónica, a menos que exista una intensa reducción de la concentración plasmática de Na⁺. Los hallazgos en este caso están mediados por la disminución de la concentración plasmática de Na⁺ (más que por el edema cerebral), lo que quizá refleja la importancia del Na⁺ en la función nerviosa. Esto se ilustra en el panel de la derecha de la Figura 23-5 y puede explicar algunos de los hallazgos neurológicos de la hiponatremia inducida por glicina¹⁸³.

Alteraciones neurológicas

Los síntomas neurológicos inducidos por la hiponatremia son similares a los de otras encefalopatías metabólicas^{27,176,177,187}. En general, los pacientes comienzan quejándose de náuseas y malestar general a medida que disminuye la concentración plasmática de Na⁺ de forma aguda por debajo de 125 mEq/L. Entre 115 y 120 mEq/L, pueden aparecer cefalea, letargia y obnubilación, aunque muchos pacientes con hiponatremia crónica no tienen apenas ningún síntoma. Los síntomas más graves, convulsiones y coma, no suelen observarse hasta que la concentración plasmática de Na⁺ es inferior a 110-115 mEq/L^{27,177,184,185}. Los signos neurológicos focales no son habituales, pero pueden observarse en pacientes con una patología subyacente como un infarto cerebral ocurrido tiempo atrás^{193*}.

Existe cierta variedad de susceptibilidades, según los individuos, a los síntomas de la hiponatremia aguda. Las mujeres, especialmente las premenopáusicas, por razones relacionadas con diferencias en el metabolismo cerebral¹⁹⁴, parecen tener un mayor ries-

* Cuando la SIADH se debe a una enfermedad del sistema nervioso central, puede resultar difícil determinar si la patología neurológica o la baja concentración plasmática de Na⁺ es responsable de los síntomas. El factor desencadenante se pone de manifiesto observando la respuesta frente a la corrección de la hiponatremia.

go de desarrollar síntomas neurológicos irreversibles que los varones¹⁹⁰. La hipótesis que sostiene que las hormonas sexuales constituyen un factor determinante de riesgo se basa en la ausencia de diferencia entre géneros en los niños prepúberales en cuanto al riesgo de hiponatremia sintomática¹⁹⁵.

La hiponatremia aguda sintomática puede causar déficit neurológicos permanentes o muerte^{27,177,190}. Por ejemplo, en una serie con 15 mujeres jóvenes previamente sanas con SIADH preoperatorio, se les administró una cantidad excesiva de agua intravenosa. El resultado fue una reducción de la concentración plasmática de Na^+ desde 138 a 108 mEq/L en un periodo de 48 horas; cuatro de las mujeres murieron, y las restantes presentaron déficit neurológicos permanentes (Fig. 23-7)¹⁷⁷. Un estudio más reciente sugiere que la mayoría de las mujeres premenopáusicas que desarrollan hiponatremia sintomática no se recuperará totalmente; así, es primordial la prevención¹⁹⁰. Por el contrario, los síntomas suelen ser más fácilmente reversibles en los varones.

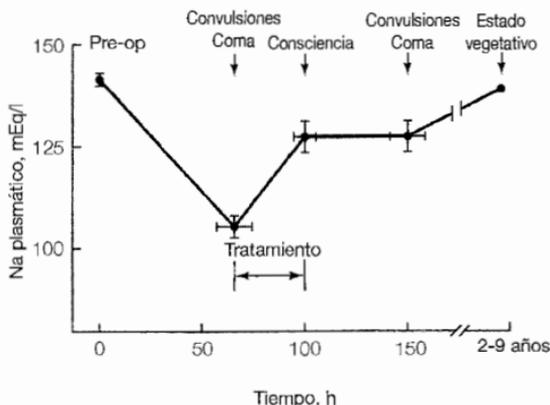
Existe un mecanismo adicional por el que se producen síntomas neurológicos en pacientes con hiponatremia: la *elevación demasiado rápida* de la concentración plasmática de Na^+ . Este tema se discute más adelante, en la sección de tratamiento.

Cuando existe depleción de volumen, los pacientes también pueden quejarse de síntomas de hipovolemia como debilidad, astenia, calambres musculares y vértigo postural (véase Cap. 14). En cambio, en los pacientes con retención de agua por SIADH o polidipsia primaria no se observan signos de expansión de volumen extracelular como edemas, pues aproximadamente dos tercios del agua retenida se almacena en las células y se evita la hipervolemia persistente incrementando la excreción de Na^+ y agua, pues el manejo del Na^+ permanece intacto^{89,90,92}.

DIAGNÓSTICO

Al igual que en otros desequilibrios electrolíticos o ácido-básicos, los antecedentes (vómitos, diarrea, tratamiento diurético o alguna de las causas de SIADH) y la explora-

Figura 23-7. Curso clínico en siete mujeres con hiponatremia aguda grave posquirúrgica con convulsiones y coma. Todas las mujeres estaban inicialmente conscientes cuando la concentración plasmática de Na^+ aumentó desde 105 a 131 mEq/L en 41 horas. Tras 58 horas más, se desarrollaron convulsiones y coma recurrente a pesar de mantener la concentración plasmática de Na^+ por encima de 128 mEq/L. (De Ariefi Ai, *New Engl J Med* 314:1529, 1986. Reproducido con autorización de *New England Journal of Medicine*.)



ción física (quizá signos de depleción verdadera de volumen o edema) pueden proporcionar bastantes claves para el diagnóstico correcto. Así mismo, los estudios iniciales de laboratorio deben incluir la medición de la P_{osm} , la concentración plasmática de Na^+ , K^+ , Cl^- , COH_3 , urea y glucosa; la osmolalidad y la concentración urinaria de Na^+ ; y, si la concentración de COH_3 es anormal, el pH extracelular. Las Tablas 23-5 y 23-6 muestran cómo pueden emplearse estas pruebas para identificar la causa de la hiponatremia.

Osmolalidad plasmática

El primer paso en el diagnóstico del paciente con hiponatremia es confirmar la presencia de hipoosmolalidad (Tabla 23-5). Si la P_{osm} eficaz (calculada como P_{osm} menos $\text{BUN}/2,8$) es normal o elevada, deben descartarse las distintas posibles causas de seudohiponatremia.

Osmolalidad urinaria

Una vez demostrado que el paciente presenta hipoosmolalidad, puede realizarse la medida de la U_{osm} para determinar si la excreción de agua es normal o alterada. Un valor inferior a 100 mosmol/kg (gravedad específica ≤ 1.003) indica que la secreción de ADH está casi completa y adecuadamente suprimida, un hallazgo observable tanto en la polidipsia primaria como en el reajuste del osmostato (si el aporte de agua ha reducido la P_{osm} por debajo del umbral de la liberación de ADH). Estas alteraciones pueden diferenciarse por *la respuesta a la restricción de agua*. La orina permanecerá diluida hasta que la concentración plasmática de Na^+ sea normal en la polidipsia primaria¹⁵⁵. Por el contrario, la U_{osm} aumentará progresivamente en el reajuste del osmostato, pues una pequeña elevación de la concentración plasmática de Na^+ estimulará la liberación de ADH.

Tabla 23-5. Principales pasos a seguir en la evaluación inicial de la hiponatremia

Osmolalidad plasmática

- A. Baja: hiponatremia verdadera
- B. Normal o elevada: seudohiponatremia o insuficiencia renal

Osmolalidad urinaria

- A. Menor de 100 mosmol/kg: polidipsia primaria o reajuste del osmostato
- B. Mayor de 100 mosmol/kg: otras causas de hiponatremia verdadera en la que está alterada la excreción de agua

Concentración urinaria de sodio

- A. Menor de 25 mEq/L: depleción del volumen circulante eficaz (incluidas la insuficiencia cardíaca y la cirrosis hepática), por dilución en la polidipsia primaria si la diuresis es muy importante
- B. Mayor de 40 mEq/L: SIADH, insuficiencia renal, reajuste del osmostato, diuréticos (cuando los fármacos todavía actúan), insuficiencia suprarrenal, algunos pacientes con vómitos (en los que existen pérdidas obligadas de NaHCO_3 en la orina; véase pág. 565), diuréticos osmóticos (con seudohiponatremia debida a glucosa o manitol).

Tabla 23-6. Desequilibrios ácido-básico y del potasio en la hiponatremia

| Acidosis metabólica | pH normal | Alcalosis metabólica |
|--|---|--|
| Concentración plasmática de K ⁺ normal o elevada | Concentración plasmática K ⁺ generalmente normal | Concentración plasmática de K ⁺ normal o reducida |
| Insuficiencia renal | SIADH | Vómitos |
| Insuficiencia suprarrenal | Polidipsia primaria (puede verse hipocalemia) | Aspiración nasogástrica |
| | Situaciones de edema (no diuréticos) | Diuréticos |
| | Déficit puro de cortisol | |
| Concentración plasmática de K ⁺ normal o reducida | Hipotiroidismo | |
| Diarrea o drenaje de secreciones intestinales | | |

Empleando estos criterios, se demuestra que muchos pacientes psicóticos a los que inicialmente se creía con polidipsia primaria en realidad tienen un reajuste del osmostato¹⁴⁰.

En cambio, en la mayoría de los pacientes hiponatremicos la excreción de agua está alterada y la U_{osm} supera los 100 mosmol/kg. Es importante resaltar que una U_{osm} de 100-200 mosmol/kg puede resultar hipoosmótica con respecto al plasma, pero aún es inadecuadamente elevada. Esto puede ilustrarse con un ejemplo. El incremento de la U_{osm} desde la máxima dilución de 60 mosmol/kg hasta 180 mosmol/kg requiere la extracción de dos tercios del agua. Así, un paciente con una U_{osm} diluida de 180 mosmol/kg es capaz de excretar sólo un tercio de la cantidad normal de agua libre y, por lo tanto, es mucho más probable que desarrolle hiponatremia.

Concentración urinaria de sodio

El diagnóstico diferencial de hiponatremia, hipoosmolalidad y U_{osm} inadecuadamente elevada queda limitado a depleción de volumen circulante eficaz, SIADH, insuficiencia suprarrenal y rara vez hipotiroidismo. Además de valorar la función tiroidea y suprarrenal, la concentración urinaria de Na⁺ suele resultar de ayuda para diferenciar estas patologías (Tabla 23-5). La concentración urinaria de Na⁺ debe ser inferior a 25 mEq/L en las situaciones de hipovolemia, pero superior a 40 mEq/L en el SIADH (en la que la excreción de Na⁺ equivale al aporte), en el reajuste del osmostato y en situaciones pierde-sal como el tratamiento diurético, enfermedad renal e insuficiencia suprarrenal¹⁹⁶. Las pérdidas inadecuadas de Na⁺ en esta última patología se deben al hiperaldosteronismo. Por el contrario, el manejo renal del Na⁺ es normal en la deficiencia exclusiva de cortisol (que se produce en el hipopituitarismo), y la concentración urinaria de Na⁺ puede ser inferior a 25 mEq/L¹²⁸.

Para establecer el diagnóstico correcto en aquellos pacientes en los que los hallazgos resultan equívocos, pueden emplearse la respuesta de la U_{osm} y la concentración uri-

naría de Na^+ frente a la administración de NaCl . Esto puede ilustrarse con el siguiente caso:

Caso clínico 23-1. Un varón de 49 años de edad con carcinoma pulmonar de células pequeñas comienza con importantes vómitos tras iniciar la quimioterapia. Al ingreso, la presión venosa yugular es inferior a 5 cm H_2O , la turgencia cutánea está reducida y se obtienen las siguientes pruebas de laboratorio:

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 114 \text{ mEq/L} \\ P_{\text{osm}} &= 243 \text{ mosmol/kg} \\ [\text{Na}^+] \text{ urinario} &= 6 \text{ mEq/L} \\ U_{\text{osm}} &= 498 \text{ mosmol/kg} \end{aligned}$$

Los hallazgos clínicos y de laboratorio sugieren depleción verdadera de volumen. Sin embargo, también es posible que el paciente presente SIADH secundario a su neoplasia. El paciente se trata inicialmente con NaCl isotónico, y a la mañana siguiente la concentración plasmática de Na^+ aumenta a 122 mEq/L. En este momento, la concentración urinaria de Na^+ y la osmolalidad pueden emplearse para diferenciar entre estas tres posibilidades:

- Sólo la hipovolemia es responsable de la hiponatremia, y el paciente se encuentra aún con depleción de volumen. Como consecuencia, la concentración urinaria de Na^+ permanece baja y la U_{osm} todavía elevada debido a la liberación no osmótica de ADH.
- Sólo la hipovolemia es la responsable de la hiponatremia, y el paciente es eurolémico. En este caso, la U_{osm} permanecerá por debajo de 100 mosmol/kg, pues la secreción de ADH carece de estímulos. La excreción urinaria de Na^+ estará elevada, pero la concentración urinaria de Na^+ , puede ser inferior a 25 mEq/L por dilución.
- Ambas circunstancias, hipovolemia y SIADH contribuyen a la hiponatremia, y el paciente ahora es eurolémico. Esto se manifestará por una concentración urinaria de Na^+ superior a 40 mEq/L y U_{osm} persistentemente elevada, pues existe liberación continua de ADH.

pH extracelular y concentración de potasio

Las alteraciones de la homeostasis ácido-básica y del K^+ se asocian en ocasiones con las situaciones hiponatremicas, y su presencia puede contribuir al diagnóstico correcto (Tabla 23-6). Por ejemplo, la presencia de alcalosis metabólica e hipocalcemia sugieren vómitos o tratamiento diurético, mientras que la hipercalcemia con acidosis metabólica en un paciente con función renal relativamente normal apunta a la insuficiencia suprarrenal.

La hipopotasemia también puede observarse en pacientes con polidipsia primaria por un mecanismo directamente relacionado con la diuresis aumentada¹⁴⁰. Los sujetos normales en presencia de depleción de K^+ pueden disminuir la concentración urinaria de K^+ hasta un mínimo de 5-15 mEq/L¹⁹⁷. En cambio, si la diuresis supera los 10 L/día, existirá una pérdida *obligatoria* de K^+ que puede alcanzar los 50-100 mEq y favorecer la hipocalcemia.

TRATAMIENTO

Existen dos principios básicos en el tratamiento de la hiponatremia: aumentar la concentración plasmática de Na⁺ hasta niveles seguros y tratar la causa subyacente (como administrar cortisol en la insuficiencia suprarrenal). En general, la hiponatremia se corrige bien administrando Na⁺ a los pacientes con depleción de volumen y mediante restricción de agua en los pacientes normovolémicos o edematosos (Tabla 23-7). No obstante, está indicado un tratamiento más agresivo (que requiere habitualmente salino hipertónico) cuando aparecen síntomas o la concentración plasmática de Na⁺ es inferior a 110 mEq/L, pues en estos casos pueden producirse daños neurológicos irreversibles o la muerte. Las consecuencias de la hiponatremia aguda y grave se conocen (Tabla 23-7), pero debe cuidarse el ritmo de corrección de la misma, especialmente en los pacientes asintomáticos.

Déficit de sodio

La cantidad de Na⁺ requerida para aumentar la concentración plasmática de sodio hasta un valor deseado se puede calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Déficit de Na}^+ = \text{volumen de distribución de [Na}^+] \text{ plasmático} \times \text{déficit de Na}^+ \text{ por litro} \quad (23-2)$$

Aunque el Na⁺ *per se* queda restringido en el espacio extracelular, las variaciones en la concentración plasmática de Na⁺ reflejan cambios en la osmolalidad y se distribuyen por toda el agua corporal total (véase Fig. 22-1). El agua corporal total corresponde al 60% y 50% del peso corporal *neto* en hombres y mujeres, respectivamente. Así, a partir de la fórmula (23-2), la cantidad aproximada de Na⁺ (en miliequivalentes) requerida para aumentar la concentración plasmática de Na⁺ hasta el nivel de seguridad de 120 mEq/L en mujeres equivale a:

$$\text{Déficit Na}^+ = 0,5 \times \text{peso corporal neto (kg)} \times (120 - [\text{Na}^+]) \text{ por litro} \quad (23-3)$$

Supongamos una mujer de 60 kg que comienza tratamiento diurético con tiazidas y cinco días más tarde presenta letargia, confusión, descenso de la turgencia cutánea, y

Tabla 23-7. Régimen terapéutico básico en las diferentes causas de hiponatremia

| NaCl | Restricción de H ₂ O |
|--------------------------------|---------------------------------|
| Depleción verdadera de volumen | SIADH |
| Diuréticos | Situaciones edematosas |
| Insuficiencia suprarrenal | Insuficiencia renal |
| | Polidipsia primaria |

concentración plasmática de Na^+ de 108 mEq/l. La cantidad de Na^+ requerida para aumentar la concentración plasmática de Na^+ a 120 mEq/L es aproximadamente 360 mEq:

$$\begin{aligned}\text{Déficit de Na}^+ &= 0.5 \times 60 \times (120 - 108) \\ &= 360 \text{ mEq}\end{aligned}$$

Puesto que el salino al 3% contiene 513 mEq de Na^+ por litro, 700 ml de esta solución proporcionarán el Na^+ requerido. La concentración plasmática de Na^+ aumentará por alguno de estos dos mecanismos: retención de Na^+ en pacientes con hipovolemia o retención inicial de Na^+ seguida por excreción de agua en la SIADH. En esta última enfermedad, la regulación de volumen está intacta, y el Na^+ administrado se excretará por la orina como consecuencia del resultado de la expansión de volumen asociada. La pérdida de agua inducida por la excreción del sodio extra es la responsable de la elevación de la concentración plasmática de sodio alcanzando el equilibrio (véase más adelante).

Deben resaltarse tres cuestiones relacionadas con la fórmula (23-3):

- Se aplica sólo para la administración de Na^+ solo o sin exceso significativo de agua (es decir, salino hipertónico pero no isotónico). En cambio, el salino isotónico corrige eventualmente la hiponatremia debida a la depleción verdadera de volumen. En este caso, la restauración de la normovolemia eliminará el estímulo hipovolémico para la secreción de ADH, permitiendo por lo tanto la excreción del exceso de agua en una orina diluida al máximo («Depleción verdadera de volumen», más adelante).
- Constituye sólo una medida estimada y seriada de la concentración plasmática de Na^+ (a las 2-3 horas del comienzo es necesario comprobar la eficacia del tratamiento).
- No incluye las pérdidas isoosmóticas que se pueden producir. Por ejemplo, un paciente con diarrea puede perder 5 litros de líquido isoosmótico y desarrollar hiponatremia por beber y retener 3 litros de agua. La fórmula (23-3) estima la cantidad de Na^+ requerida para contrarrestar el efecto dilucional de los tres litros de agua libre; quedará aún un déficit de 2 litros isoosmóticos de Na^+ y agua.

La necesidad de la repleción de volumen se determina por la hidratación cutánea, la presión venosa yugular y la concentración urinaria de Na^+ . Si, por ejemplo, esta mujer tuviera una concentración inicial de Na^+ de 2 mEq/L, y, después de la administración de 400 mEq de NaCl , la concentración urinaria fuese tan sólo de 7 mEq/L, la hipovolemia persiste y está indicada la reposición de la volemia. Una concentración urinaria de Na^+ superior a 40 mEq/L habitualmente indica que se ha restaurado la normovolemia.

Ritmo de corrección

A pesar de los peligros de la hiponatremia aguda grave, los estudios experimentales y clínicos sugieren que la corrección excesivamente rápida puede ser también peligrosa,

causando en uno o varios días lesiones desmielinizantes centrales, en especial en la protuberancia (una patología denominada mielínolisis pontina central o desmielinización osmótica)^{179,188,191,192,198-205}. Esta grave enfermedad neurológica se caracteriza por paraparesia o cuadriparesia, disartria, disfagia y coma; las convulsiones también pueden aparecer, pero son menos frecuentes^{199,202,204,205}. Por ejemplo, puede contribuir al deterioro tardío de la función mental de la paciente representada en la Figura 23-7.

El diagnóstico de desmielinización osmótica en general se sospecha por los hallazgos clínicos y habitualmente puede confirmarse por la tomografía computarizada (TC) o, con mayor precisión, por resonancia magnética^{204,206}. No obstante, estas lesiones pueden resultar radiológicamente no detectables durante cuatro semanas; de este modo, un estudio inicialmente negativo en un paciente que presenta síntomas neurológicos después del tratamiento de la hiponatremia no excluye la existencia de desmielinización osmótica^{199,296}.

El mecanismo por el que la rápida elevación de la concentración plasmática de Na^+ induce las lesiones de desmielinización no se conoce. Los pacientes con hiponatremia crónica grave presentan mayor riesgo de desarrollarlas, pues la adaptación cerebral en este caso ha devuelto al cerebro su volumen normal. En este caso, el incremento agudo de la concentración plasmática de Na^+ puede causar contracción osmótica de los axones, amputando sus conexiones con las vainas de mielina circundantes^{199*}. Las células cerebrales adaptadas a la hiponatremia son de mayor riesgo, pues tienen transportadores insertados para perder osmolitos; por lo tanto, pueden ser capaces de variar, captando dichos solutos orgánicos¹⁷⁸.

El efecto resultante consiste en que la pérdida adaptativa de solutos desde las células reduce los síntomas precoces y crea un problema para el tratamiento: la corrección rápida puede provocar la deshidratación y desmielinización cerebral, alteraciones que no se observan si no se corrige la hiponatremia crónica asintomática^{179,200}. El riesgo de desmielinización osmótica postratamiento es mucho menor en pacientes con hiponatremia aguda (desarrollada en 1-3 días), quienes presentan aún edema cerebral^{179,188,208}.

Aunque la incidencia de desmielinización osmótica probablemente sea baja^{203,309,210}, los pacientes con esta patología generalmente presentan uno o más de los siguientes factores de riesgo: (1) elevación superior a 12 mEq/L de la concentración plasmática de Na^+ en el primer día, (2) supercorrección de la concentración plasmática de Na^+ hasta 140 mEq/L en los primeros dos días o (3) episodios hipóxicos o anóxicos previos al tratamiento^{188,200-205}. También parece predisponer a la desmielinización osmótica el hipermetabolismo o la malnutrición secundarios a las quemaduras o el alcoholismo crónico²⁰⁷.

No se ha establecido aún una recomendación definitiva para el tratamiento de la hiponatremia grave. Las observaciones experimentales y clínicas sugieren que el grado de corrección en las primeras 24 horas (en lugar de los 10-12 mEq/L de seguridad) es mucho más importante que la tasa de corrección a determinadas horas o en periodos de horas^{204,205,211,212}. Por lo tanto, sí parece aconsejable aumentar la concentración plas-

* Puede observarse una lesión neurológica similar por la hiperosmolalidad grave y prolongada debido a hipernatremia o hiperglucemia, en especial en pacientes con quemaduras²⁰⁷. Esta observación se corresponde con el papel central de la contracción osmótica durante la corrección rápida de la hiponatremia.

mática de Na^+ en *pacientes asintomáticos pero menos de 10-12 mEq/L en el primer día y menos de 18 mEq/L en los dos primeros días*^{203,205}. En cambio, incluso a este ritmo «seguro», un paciente puede desarrollar sintomatología neurológica^{202,204}. Lo más aconsejable, por tanto, es corregir la hiponatremia sin alcanzar la tasa máxima (10 mEq/día) en pacientes asintomáticos.

Los pacientes con convulsiones previas u otros síntomas neurológicos graves inducidos por la disminución de la concentración plasmática de Na^+ constituyen una excepción a lo anteriormente recomendado. En este caso, el riesgo de hiponatremia no tratada y edema cerebral es mayor que el riesgo potencial de la corrección excesivamente rápida; como consecuencia, debe administrarse salino hipertónico para elevar la concentración plasmática de Na^+ más rápidamente (1,5 a 2 mEq/L/h durante 3-4 horas o hasta que desaparezcan los síntomas neurológicos graves)^{188,191}. Incluso con esta rápida tasa de corrección inicial, la elevación de la concentración plasmática de Na^+ no debe superar los 10-12 mEq en las primeras 24 horas, pues la adaptación osmótica parcial ya se habrá producido^{188,199,205}. Como se ha indicado previamente, las mujeres jóvenes con hiponatremia sintomática presentan un alto riesgo de desarrollar síntomas irreversibles, independientemente del tipo de tratamiento administrado¹⁹⁰.

Por ejemplo, la mujer descrita en el caso anterior requiere un tratamiento inicial con aproximadamente 700 ml de salino hipertónico para elevar su concentración plasmática de Na^+ de 108 a 120 mEq/L. La administración de este líquido en 24 horas a un ritmo de 30 ml/h conseguiría el objetivo deseado: corregir la hiponatremia a un ritmo de 12 mEq/L en el primer día. Sin embargo, la tasa de infusión inicial puede incrementarse a 50-75 ml/h durante las 3 o 4 primeras horas, pues la paciente tiene síntomas neurológicos leves. Durante este periodo se requiere una cuidadosa vigilancia, pues los cálculos de las fórmulas (23-3) y (23-4) se basan sólo en una estimación grosso modo del agua corporal total²⁰⁰.

Aunque la corrección rápida generalmente es consecuencia de la administración de salino hipertónico, existen *dos casos en los que este problema puede aparecer sólo con restricción hídrica*: la polidipsia primaria y la depleción de volumen tras la restauración de la hipovolemia. En cada una de estas situaciones, la liberación de ADH se suprime adecuadamente por la hiponatremia, y se permite así la rápida excreción del exceso de agua mediante una orina diluida²¹³.

Un problema no resuelto y afortunadamente infrecuente es el beneficio potencial de la administración de agua para disminuir la concentración plasmática de Na^+ en pacientes con hiponatremia grave que se ha corregido demasiado rápidamente. Se diseñó un estudio en ratas para este problema. Se apreciaba una reducción significativa de la incidencia y gravedad de las lesiones cerebrales si la corrección demasiado rápida (25 mEq/L o más en varias horas) se revertía parcialmente después de 12 horas, de forma que la elevación diaria de la concentración plasmática de sodio fuera inferior a 20 mEq/L²¹². Este beneficio se apreciaba sólo si el tratamiento se comenzaba antes del inicio de los síntomas neurológicos; la mejoría era mucho menos probable en animales con desmielinización sintomática.

Los mismos autores describieron a un paciente con hiponatremia grave inducida por tiazidas cuyo estado neurológico se deterioró tras aumentar la concentración plasmática de Na^+ de 106 a 127 mEq/L en las primeras 24 horas²¹⁴. La concentración plasmática

ca de Na^+ disminuyó entonces unos 16 mEq/L las siguientes 14 horas mediante la administración de dDAVP y líquidos hipotónicos. Esta maniobra se toleró bien, y la concentración plasmática de Na^+ se normalizó gradualmente, con recuperación neurológica completa. Se requieren más datos antes de recomendar este tratamiento.

Depleción verdadera de volumen

La depleción verdadera de volumen debida a pérdidas gastrointestinales o renales constituye la principal indicación del uso de NaCl para el tratamiento de la hiponatremia. Puede usarse salino isotónico o NaCl y agua oral en pacientes asintomáticos o con leves reducciones de la concentración plasmática de Na^+ . Este régimen corregirá la hiponatremia en dos estadios:

- La concentración plasmática de Na^+ ascenderá lentamente al comienzo, debido a la administración de líquido con una concentración de Na^+ superior a la del plasma. Si, por ejemplo, la concentración plasmática de Na^+ es de 114 mEq/L (40 mEq/L menos que la del salino isotónico) y el agua corporal total es de 40 kg, cada litro de salino aportará 40 mEq de Na^+ extra que se distribuirán efectivamente en 40 litros. El resultado neto es *una elevación de la concentración plasmática de Na^+ de sólo 1 mEq/L*.
- Una vez corregida la hipovolemia, se suprimirá la liberación de ADH, causando la producción de una orina diluida al máximo, rápida excreción del exceso de agua y corrección de la hiponatremia. Se requiere la monitorización cuidadosa en este momento para evitar la corrección excesivamente rápida y la posible desmielinización osmótica²¹³.

Sólo debe administrarse salino hipertónico para las reducciones sintomáticas de la concentración plasmática de Na^+ . Sin embargo, existen escasas pruebas que justifiquen la administración de soluciones diluidas, como el salino al 0,45 %. Aunque esta solución corregirá el déficit de volumen, también exacerbará inicialmente la hiponatremia.

Efecto del potasio. La corrección de la depleción de K^+ , si existe, es otro componente importante del tratamiento. La administración de K^+ en este caso aumentará directamente la P_{osm} y la concentración plasmática de Na^+ (a menos que se administre en una solución isoosmótica)^{24,25,36}. El K^+ exógeno penetrará fundamentalmente en las células, que contienen el 98 % del K^+ corporal. En este caso, la electroneutralidad se mantendrá de alguna de las tres formas siguientes, cada una de las cuales actúa corrigiendo la hiponatremia:

- El Na^+ intracelular saldrá de las células, aumentando directamente la concentración plasmática de Na^+ .
- El Cl^- extracelular entrará en las células (principalmente en los glóbulos rojos). La adición de KCl incrementará la osmolalidad celular, favoreciendo el desplazamiento de H_2O hacia el interior de las células, y aumentará así la concentración plasmática de Na^+ .
- Los iones H^+ intracelulares se disociarán desde los tampones intracelulares y saldrán al líquido extracelular, donde se combinarán con los tampones extracelula-

res. Este movimiento de H^+ es osmóticamente neutro, pero el K^+ extracelular elevará la osmolalidad celular induciendo el movimiento osmótico de H_2O hacia las células.

El efecto neto es que el K^+ es *tan eficaz como el Na^+* para la corrección de la hiponatremia. Así, el K^+ administrado debe incluirse al calcular la cantidad de Na^+ a proporcionar para incrementar la concentración plasmática del Na^+ a un ritmo seguro. Por ejemplo, en algunos pacientes con hipocalcemia grave, la cantidad de K^+ administrada durante el primer día (200 a 400 mEq) puede ser suficiente para aumentar la concentración de Na^+ con un ritmo próximo al máximo. En este caso, dando Na^+ también se puede provocar una corrección demasiado rápida.

Estados edematosos

- ✧ El tratamiento es diferente en pacientes edematosos con hiponatremia. El tratamiento debe conseguir la extracción del agua, pues la administración de Na^+ empeorará los edemas. Si se asume que el contenido de agua en los alimentos es prácticamente equivalente a las pérdidas insensibles de agua por la piel y el tracto respiratorio (véase Tabla 22-1), puede conseguirse el balance negativo de agua mediante la restricción del aporte de la misma a una cantidad inferior a el volumen urinario. Por ejemplo, el paciente continuará reteniendo agua si el aporte diario de líquido es de 800 ml pero la diuresis es sólo de 500 ml.

Aunque la restricción de agua es el tratamiento inicial de elección en las situaciones de edema, será muy difícil conseguirlo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. En este caso, la combinación formada por el bajo gasto cardíaco y los niveles aumentados de angiotensina II circulante estimula con frecuencia el mecanismo de la sed. Como consecuencia, una de las mayores quejas de tales pacientes es la sed intensa y persistente; es muy difícil conseguir la restricción de agua. Afortunadamente, la concentración plasmática de Na^+ disminuye gradualmente en este caso, y la hiponatremia sintomática es excepcional.

Así, es razonable permitir que persista la hiponatremia asintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y limitar las recomendaciones a evitar el exceso de aporte de agua. En pacientes con síntomas, la concentración plasmática de Na^+ puede elevarse mediante el empleo de diuréticos de asa combinados con salino hipertónico o, en casos extremos, mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. Con el primer régimen, el diurético induce las pérdidas de Na^+ y agua y sólo se reponen las pérdidas de Na^+ ; el efecto neto es un balance de agua negativo y un aumento de la concentración plasmática de Na^+ .

Algunos pacientes hiponatremicos con insuficiencia cardíaca grave se benefician de la combinación de diuréticos de asa y tratamiento con inhibidores de la ECA²¹⁵⁻²¹⁷. Estos fármacos, ninguno de los cuales resulta eficaz de forma aislada, parecen presentar una interacción sinérgica. Al menos dos factores contribuyen a esta respuesta: (1) los diuréticos de asa incrementan el agua, que alcanza los túbulos colectores alterando el transporte en el asa ascendente gruesa, y (2) los inhibidores de la ECA disminuyen la reabsorción de agua en los túbulos colectores, revirtiendo la excesiva liberación de ADH

(mediante el incremento del gasto cardíaco)^{9,217} y quizás, también antagonizando la acción tubular de la ADH, un efecto que parece estar mediado por la estimulación de la liberación local de prostaglandinas²¹⁶.

Otras modalidades. Dada la naturaleza refractaria de la hiponatremia en la insuficiencia cardíaca y la cirrosis, se han evaluado otros tratamientos. Sin embargo, aunque resulten eficaces, estos fármacos sólo corrigen una alteración analítica sin inducir ningún beneficio tangible en los pacientes asintomáticos. La demeclociclina, un derivado de las tetraciclinas, aumenta la excreción de agua libre provocando la resistencia a la ADH (véase más adelante)²¹⁹⁻²²². No obstante, se ha limitado el empleo de este agente debido a que su metabolismo hepático se reduce en la insuficiencia cardíaca y en la cirrosis, lo que causa niveles elevados del fármaco en el plasma y nefrotoxicidad frecuente^{221,222}.

Una forma más directa de tratamiento consiste en la administración de un antagonista específico del receptor V_2 , que interviene en el efecto antidiurético de la ADH. Estos agentes son eficaces en gran variedad de modelos animales de hiponatremia^{12,13}, y los antagonistas de los receptores V_2 se emplean en ensayos clínicos²²³⁻²²⁵.

Síndrome de la secreción inadecuada de ADH

El tratamiento de la SIADH es posiblemente más complicado que el tratamiento de las otras causas de hiponatremia, y puede ser diferente en las situaciones agudas y crónicas (Tabla 23-8).

Aguda. La hiponatremia de la SIADH se debe inicialmente a la retención de agua y en parte a la pérdida de Na^+ inducida por la expansión de volumen secundaria^{90,92}. El tratamiento más sencillo consiste en la restricción del aporte de agua mientras que se mantiene el de NaCl . Si esto resulta ineficaz o se produce hiponatremia más grave, puede emplearse la combinación de salino hipertónico con un diurético de asa para aumentar la concentración plasmática de Na^+ ^{36,226}.

Unos sencillos cálculos pueden demostrar el papel general de la administración de NaCl y diuréticos de asa en el tratamiento de la SIADH. Es importante apreciar que en esta patología se altera la excreción de agua como consecuencia de la presencia continua de ADH, pero el manejo y, por lo tanto, *la regulación del volumen se conservan intactos*. Estos principios se ilustran en el siguiente caso:

Tabla 23-8. Tratamiento de la SIADH

Aguda

Restricción de agua

Salino hipertónico o comprimidos de NaCl

Diuréticos de asa

Crónica

Restricción de agua

Dieta rica en sal y proteínas

Diuréticos de asa

Otros: demeclociclina, litio o urea

Caso clínico 23-2. Una mujer de 58 años de edad con carcinoma pulmonar de células pequeñas ingresa por ligera obnubilación. Su peso es de 50 kg. Se obtienen los siguientes datos analíticos, que resultan compatibles con SIADH:

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 115 \text{ mEq/L} \\ P_{\text{osm}} &= 240 \text{ mosmol/kg} \\ U_{\text{osm}} &= 680 \text{ mosmol/kg} \\ \text{Volumen urinario} &= 1.000 \text{ ml/día} \\ [\text{Na}^+] \text{ urinario} &= 62 \text{ mEq/L} \end{aligned}$$

Si se le administran 1.000 ml de salino isotónico (concentración de Na^+ y Cl^- equivalente a 154 mEq/L, la osmolalidad es de 308 mosmol/kg), la concentración plasmática de Na^+ se elevará inicialmente debido a que la solución posee una osmolalidad superior a la del paciente. Sin embargo, el efecto en la situación de equilibrio es diferente. El exceso de NaCl se eliminará por la orina en un volumen de sólo 453 ml ($308 \text{ mosmol} \div 680 \text{ mosmol/kg} = 453 \text{ ml}$), pues la U_{osm} permanece relativamente constante (Tabla 23-9). Como consecuencia, todos los solutos se excretan, más de la mitad del agua se retiene y se producirá una *mayor reducción de la concentración plasmática de Na^+* ³⁶.

El efecto de esta retención de agua se puede valorar gracias a las fórmulas de la página 694:

$$\text{Osmoles corporales totales} = \text{agua corporal total (TBW)} \times P_{\text{osm}}$$

Puesto que la P_{osm} eficaz equivale aproximadamente a dos veces el $[\text{Na}^+]$ del plasma,

$$\begin{aligned} \text{Osmoles eficaces totales} &= \text{TBW} \times 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático} \\ &= 0,5 \times 60 \times 2 \times 115 \\ &= 6.900 \text{ mosmol} \end{aligned} \quad (23-5)$$

Tabla 23-9. Efectos del salino isotónico, salino hipertónico y salino hipertónico con diuréticos de asa en la SIADH con osmolalidad urinaria de 680 mosmol/kg

| | NaCl, mosmol | H ₂ O, ml |
|--|--------------|----------------------|
| Salino isotónico | | |
| Dentro | 308 | 1.000 |
| Fuera | 308 | 453 |
| Neto | 0 | +547 |
| Salino hipertónico | | |
| Dentro | 1.026 | 1.000 |
| Fuera | 1.026 | 1.500 |
| Neto | 0 | -500 |
| Salino hipertónico + diurético de asa ($U_{\text{osm}} = 300 \text{ mosmol/kg}$) | | |
| Dentro | 1.026 | 1.000 |
| Fuera | 1.026 | 3.400 |
| Neto | 0 | -2.400 |

La retención de 550 ml de agua aumentará el TBW a 30,55 L, mientras que los osmoles totales eficaces permanecerán sin cambios, pues se excretará todo el exceso de solutos. Puede calcularse la nueva concentración plasmática de Na^+ a partir de la fórmula (23-5):

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= \text{osmoles eficaces totales} \div (2 \times \text{TBW}) \\ &= 6.900 \div 61.1 \\ &= 113 \text{ mEq/L} \end{aligned} \quad (23-6)$$

Así, cada litro de salino isotónico disminuirá la concentración plasmática de Na^+ aproximadamente en 2 mEq/L en este caso. Para corregir la hiponatremia, la *osmolalidad eficaz del líquido administrado debe ser superior a la de la orina*. En la Tabla 23-9 se muestra el efecto de la administración de 1.000 ml de salino al 3% a este paciente. Aunque la concentración plasmática de Na^+ aumentará inicialmente debido al efecto directo del líquido proporcionado, la nueva situación de equilibrio se caracterizará por la excreción del Na^+ administrado y la pérdida neta de 500 ml de agua, siendo el TBW nuevo de 29,5 litros. A partir de la fórmula (23-6),

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 6.900 \div 5 \\ &= 117 \text{ mEq/L} \end{aligned}$$

El efecto resultante es que incluso el salino hipertónico puede no resultar eficaz cuando la U_{osm} es muy alta*. En esta situación se requiere la reducción de la U_{osm} que puede conseguirse mediante la administración de un diurético de asa, como la furosemida^{36,226-228}. Si, por ejemplo, se disminuye la U_{osm} a 300 mosmol/kg (debido a una alteración de la reabsorción de NaCl en la rama ascendente gruesa medular, el paso siguiente es la multiplicación contracorriente; (véase Cap. 4), entonces el NaCl administrado se excretará en 3.400 ml de orina (Tabla 23-9), reduciendo la TBW a 27,6 litros. Así,

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 6.900 \div 55,2 \\ &= 125 \text{ mEq/L} \end{aligned}$$

Los anteriores cálculos pueden subestimar el efecto verdadero, pues las pérdidas de líquido no reemplazado causan depleción de volumen. Esto activará los sistemas de regulación de volumen (como el aumento de la secreción de renina), causará la retención de parte del Na^+ administrado y un mayor aumento de la concentración plasmática de Na^+ .

* En este caso probablemente no es preciso aceptar que la U_{osm} permanece constante, pues la intensa carga de solutos causará diuresis osmótica que disminuirá algo la concentración de la orina. Sin embargo, puede aplicarse el principio básico, pues la U_{osm} no disminuirá significativamente.

Crónica. La SIADH frecuentemente es un fenómeno transitorio que se resuelve tras la interrupción del fármaco causante o la recuperación del proceso subyacente (como meningitis, neumonía o tuberculosis activa). Sin embargo, la normalización de la concentración plasmática de Na^+ no indica necesariamente la recuperación, pues al provocar balances negativos de agua aumentará la concentración plasmática de Na^+ independientemente de los niveles de ADH. Así, el régimen más sencillo es el aumento lento del aporte de agua una vez que se consigue la normonatremia, particularmente si parece que se ha corregido el factor causante. Si recurre la hiponatremia mientras que la U_{osm} permanece elevada, persiste la SIADH y debe reintroducirse la restricción hídrica.

También puede existir la SIADH crónica, en especial en pacientes con producción ectópica de hormona. En este caso, el tratamiento básico consiste en la restricción de agua. Si esto resultará ineficaz, debe añadirse otro tratamiento para aumentar la excreción de agua, favoreciendo la excreción de solutos o bien antagonizando el efecto de la ADH (Tabla 23-8). En los sujetos normales, el aporte de agua es el principal determinante del volumen urinario, mediante su efecto sobre la liberación de ADH. En cambio, en la SIADH, la secreción de ADH y, por lo tanto, la U_{osm} son relativamente fijas; como consecuencia, *el volumen urinario es el principal determinante de la tasa de excreción de solutos*. De este modo, en el paciente anterior con U_{osm} relativamente fija de 680 mosmol/kg, la diuresis diaria será de 1.000 ml si se excretan 680 mosmol/kg de solutos, pero 1.500 ml si se excretan 1.020 mosmol de solutos. Este aumento de la excreción de solutos se puede conseguir pautando al paciente una dieta rica en sal y proteínas (las proteínas no utilizadas se eliminarán como urea) o, si es posible, administrando 30-60g de urea diarios^{229,230}. La urea tiene escasos efectos secundarios excepto ciertas molestias gastrointestinales mientras que la función renal sea normal.

Como alternativa, puede disminuirse la U_{osm} antagonizando el efecto de la ADH. Para ello pueden administrarse 20-40 mg diarios de furosemida divididos en varias dosis (con NaCl para evitar la hiponatremia)^{227,228}, demeclociclina o litio^{219,231,232}. Al contrario que la furosemida, que actúa sobre el asa de Henle, la demeclociclina y el litio actúan directamente sobre el efecto de la ADH sobre los túbulos colectores^{233,234}. El mecanismo por el que esto se produce no se conoce completamente. Por ejemplo, el litio penetra en las células de los túbulos colectores a través de los canales de Na^+ de la membrana luminal (véase pág. 755)²³⁵. La acumulación intracelular probablemente modifica la respuesta a la ADH, quizás reduciendo la expresión de los canales de agua de acuaporina 2 o reduciendo la densidad del receptor de ADH^{236,237}.

En general, la demeclociclina (en dosis de 300-600 mg dos veces diarias) es más eficaz y se tolera mejor que el litio²³⁸, aunque se prefiere este último para los niños, pues las tetraciclinas pueden afectar el desarrollo del hueso²³⁹.

La elección del régimen a emplear depende en parte de la U_{osm} . Los pacientes con U_{osm} inferior a 400 mosmol/kg pueden tratarse sólo con dieta. En cambio, si la U_{osm} supera los 600-700 mosmol/Kg, la excreción de agua libre disminuye intensamente, requiriéndose un diurético de asa (que probablemente sea más seguro) o demeclociclina para mantener la concentración plasmática de Na^+ dentro de unos niveles seguros.

Una posible alternativa para el futuro quizá sea la administración de un antagonista del receptor V_2 para producir una diuresis selectiva de agua^{233,235}. Por ejemplo, en

un estudio de 11 pacientes con SIADH se administró un antagonista de la vasopresina consiguiéndose una diuresis independiente de la excreción urinaria de solutos²³⁴. La concentración plasmática de Na^+ ascendió a 3 mEq/L en un periodo de 6 horas. Sin embargo, existe el riesgo potencial de que el efecto de la ADH se elimine completamente, con un aumento significativo de la excreción de agua y una corrección excesivamente rápida de la hiponatremia.

Reajuste del osmostato. El reajuste del osmostato es una variedad de SIADH en la que la secreción de ADH y la sed se regulan a partir de una osmolalidad plasmática inferior a la normal (Fig. 23-4). La nueva concentración plasmática de Na^+ varía habitualmente entre 125 y 135 mEq/L, y los pacientes se encuentran asintomáticos. La presencia de reajuste del osmostato se sospecha cuando múltiples determinaciones muestran una hiponatremia mantenida; puede confirmarse mediante la demostración de una excreción normal de la sobrecarga de agua¹⁴¹.

No es necesario corregir la hiponatremia del reajuste del umbral del osmostato y, si se consigue, resulta difícil de mantener. El aumento de la concentración plasmática de Na^+ por encima de la línea base estimulará la liberación de ADH y el mecanismo de la sed, pues el umbral de la sed también está reajustado¹⁴¹. El tratamiento debe perseguir la corrección del trastorno subyacente, como tuberculosis o malnutrición.

Otras patologías

Deben aplicarse algunas consideraciones algo diferentes para el tratamiento de otras causas de hiponatremia. Los pacientes con *insuficiencia suprarrenal primaria* presentan déficit de cortisol y aldosterona. La administración de cortisol aumentará rápidamente la excreción de agua y devolverá la concentración plasmática de Na^+ a niveles normales^{126,127}. Para corregir la pérdida urinaria de Na^+ y la hipocalcemia, habitualmente presentes, se requiere un mineralocorticoide (como la fludrocortisona). Los mineralocorticoides aislados no normalizan la excreción renal de agua y no son necesarios en los pacientes con hipopituitarismo, en los que la secreción de aldosterona es relativamente normal¹²⁸. La sustitución de la hormona también corregirá la hiponatremia en los pacientes con *hipotiroidismo*¹³⁴⁻¹³⁷.

La restricción de agua normalizará rápidamente la concentración plasmática de Na^+ en pacientes con polidipsia primaria, pues la capacidad de excreción de agua permanece intacta. Sin embargo, puede requerirse inicialmente la administración de salino hipertónico en los pacientes con síntomas neurológicos graves²⁰⁸. Estos pacientes generalmente presentan hiponatremia aguda y con menor riesgo de desarrollar desmielinización osmótica²⁰⁸; no obstante, se requiere la monitorización cuidadosa de la concentración plasmática de Na^+ , y puede ser necesario permitir el aumento controlado de la ingestión de agua en algunos casos. También puede resultar útil modificar el tratamiento farmacológico cuando las fenotiacinas estimulan la sed causando la sensación de boca seca¹⁴⁹.

PROBLEMAS

23-1. Una mujer de 45 años de edad con hipertensión comienza tratamiento con hidroclorotiazida y dieta baja en sodio. Tras una semana, se queja de debilidad, calambres musculares y mareo postural. En la exploración física, se encuentra alerta y orientada. La tensión arterial es 130/86 (pretratamiento 150/100). La piel está ligeramente deshidratada y la presión venosa yugular es menor de 5 cm H₂O. Los datos analíticos son

$$\begin{aligned}[\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 119 \text{ mEq/L} \\ [\text{K}^+] &= 2,1 \text{ mEq/L} \\ [\text{Cl}^-] &= 71 \text{ mEq/L} \\ [\text{CO}_3^{2-}] &= 34 \text{ mEq/L} \\ P_{\text{osm}} &= 252 \text{ mosmol/kg} \\ U_{\text{osm}} &= 540 \text{ mosmol/kg} \\ [\text{Na}^+] \text{ urinario} &= 4 \text{ mEq/L}\end{aligned}$$

¿Cuál de los siguientes factores ha contribuido al desarrollo de hiponatremia?

- Hidroclorotiazida
- Aumento de la secreción de ADH
- Retención de agua
- Depleción de K⁺

El tratamiento adecuado, ¿debe incluir alguno de los siguientes?

- Sólo restricción de agua
- Citrato de potasio
- Cloruro de potasio
- Salino al 0,45%
- Salino isotónico (0,9%)

23-2. Un varón de 52 años de edad con hipertensión tratada con una medicación desconocida ingresa en situación de coma, respondiendo sólo al dolor profundo. La exploración física mostraba tensión arterial de 200/120. La hidratación cutánea está reducida, y las venas del cuello aplanadas. Tras los estudios adecuados, se realizó el diagnóstico de hemorragia intracerebral. Para disminuir el edema cerebral se le administraron al paciente un total de 25 g de manitol. Sólo se dieron 100 ml de otros sueros. Los datos analíticos en este momento fueron:

$$\begin{aligned}[\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 120 \text{ mEq/L} \\ [\text{K}^+] &= 3,3 \text{ mEq/L} \\ [\text{Cl}^-] &= 78 \text{ mEq/L} \\ [\text{CO}_3^{2-}] &= 29 \text{ mEq/L} \\ P_{\text{osm}} &= 253 \text{ mosmol/kg} \\ U_{\text{osm}} &= 240 \text{ mosmol/kg} \\ [\text{Na}^+] \text{ urinario} &= 46 \text{ mEq/L}\end{aligned}$$

¿Cuál es la causa más probable de hiponatremia?

- Seudohiponatremia secundaria al manitol
- Depleción de volumen
- SIADH

- 23-3.** Indicar el tratamiento correcto en cada una de las siguientes situaciones clínicas:
1. Varón de 41 años de edad con insuficiencia renal terminal, leve edema periférico y concentración plasmática de Na^+ de 125 mEq/L.
 2. Mujer de 53 años de edad con carcinoma pulmonar de células pequeñas, con concentración plasmática de Na^+ de 107 mEq/L y osmolalidad urinaria de 640 mosmol/kg.
 3. Mujer de 27 años de edad con diarrea crónica, deshidratación cutánea y concentración plasmática de Na^+ de 126 mEq/L.
 4. Varón de 38 años de edad con mieloma múltiple, concentración plasmática de Na^+ de 127 mEq/L, y osmolalidad plasmática de 286 mosmol/kg.
 5. Varón diabético de 58 años de edad con insuficiencia cardíaca congestiva, concentración plasmática de Na^+ de 124 mEq/L, y osmolalidad plasmática de 268 mosmol/kg.
 6. Mujer de 49 años de edad con carcinoma pulmonar, concentración plasmática de Na^+ estable en 118 mEq/L y osmolalidad urinaria de 290 mosmol/kg.

- a) Restricción de agua con aporte normal de sodio
- b) Restricción de agua y sodio
- c) No se requiere ningún tratamiento
- d) Salino isotónico
- e) Salino hipertónico
- f) Salino hipertónico y un diurético de asa

23-4. Un varón de 60 años de edad de 70 kg con un carcinoma pulmonar de células pequeñas ingresa en el hospital con una historia de dos semanas de evolución de letargia progresiva y obnubilación. La exploración física es normal excepto por la obnubilación. Los datos analíticos son los siguientes:

$$\begin{aligned}
 [\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 105 \text{ mEq/l} \\
 [\text{K}^+] &= 4 \text{ mEq/l} \\
 [\text{Cl}^-] &= 72 \text{ mEq/l} \\
 [\text{CO}_3] &= 21 \text{ mEq/l} \\
 P_{\text{osm}} &= 222 \text{ mosmol/kg} \\
 U_{\text{osm}} &= 604 \text{ mosmol/kg} \\
 [\text{Na}^+] \text{ urinario} &= 78 \text{ mEq/l}
 \end{aligned}$$

- a) ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- b) ¿Cómo y a qué ritmo se aumentaría la concentración plasmática de Na^+ ?

23-5. La reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal se relaciona con la reabsorción de Na^+ (véase Cap. 3). Considerando los efectos del volumen sobre la reabsorción de Na^+ , ¿cómo puede emplearse la concentración de ácido úrico para ayudar a diferenciar la hiponatremia debida a la SIADH de la hiponatremia secundaria a la depleción del volumen?

BIBLIOGRAFÍA

1. Shiau Y-F, Feldman GM, Resnick MA, Coff PM. Stool electrolyte and osmolality measurements in the evaluation of diarrheal disorders. *Ann Intern Med* 102:773, 1985.
2. Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int* 32(suppl 21):S-20, 1987.
3. Robinson AG, Roberts MM, Evron WA, et al. Hyponatremia in rats induces downregulation of vasopressin synthesis. *J Clin Invest* 86:1023, 1990.
4. Gross PA, Kettler M, Hausmann C, Ritz E. The chartered and unchartered waters of hyponatremia. *Kidney Int* 32(suppl 21):S-67, 1987.
5. Anderson RJ, Chung H-M, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 102:164, 1985.

6. Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, et al. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 305:263, 1981.
7. Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 96:413, 1982.
8. Schrier RW, Bichet DG. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release and the pathogenesis of impaired water excretion in adrenal, thyroid, and edematous disorders. *J Lab Clin Med* 98:1, 1981.
9. Bichet DG, Kortas C, Mettauer B, et al. Modulation of platelet and plasma vasopressin by cardiac function in patients with heart failure. *Kidney Int* 29:1188, 1986.
10. Anderson RJ, Cadnapaphornchai P, Harbottle JA, et al. Mechanism of effect of thoracic inferior vena cava constriction on renal water excretion. *J Clin Invest* 54:1473, 1974.
11. Valtin HV, Edwards BR. GFR and the concentration of urine in the absence of vasopressin: Berliner-Davidson re-explored. *Kidney Int* 31:634, 1987.
12. Ishikawa S-E, Saito T, Okada K, et al. Effect of vasopressin antagonist on water excretion in inferior vena cava constriction. *Kidney Int* 30:49, 1986.
13. Clairia J, Jimenez W, Arroyo V, et al. Blockade of the hydroosmotic effect of vasopressin normalizes water excretion in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 97:1294, 1989.
14. Ishikawa S-E, Schrier RW. Effect of arginine vasopressin antagonist on renal water excretion in glucocorticoid and mineralocorticoid deficient rats. *Kidney Int* 22:587, 1982.
15. Dzau VJ, Paker M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure: Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 310:347, 1984.
16. Mettauer B, Rouleau J-L, Bichet D, et al. Sodium and water excretion abnormalities in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 105:161, 1986.
17. Papadakis MA, Fraser CL, Arief AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med* 76:675, 1990.
18. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Campos J, et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 26:72, 1984.
19. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting enzyme inhibition in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 73:257, 1986.
20. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 72:339, 1982.
21. Frizzell RT, Lang GJ, Lowance DC, Lathan SR. Hyponatremia and ultramarathon running. *JAMA* 255:772, 1985.
22. Alam NH, Majumder RH, Fuchs GJ, and the CHOICE study group. Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolarity in adults with cholera: A randomised double-blind clinical trial. *Lancet* 354:296, 1999.
23. Largarh JH. The effect of potassium chloride on hyponatremia. *J Clin Invest* 33:807, 1954.
24. Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, Telfer N. Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 75:853, 1971.
25. Kamel KS, Bear RA. Treatment of hyponatremia: A quantitative analysis. *Am J Kidney Dis* 21:439, 1993.
26. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia: Reproducibility by single-dose challenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 110:24, 1989.
27. Ashraf N, Locksley R, Arief AI. Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients. *Am J Med* 70:1163, 1981.
28. Ashouri OS. Severe-diuretic-induced hyponatremia in the elderly. *Arch Intern Med* 146:1355, 1986.
29. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia: Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 103:601, 1993.
30. Kennedy RM, Earley L. Profound hyponatremia resulting from a thiazide-induced decrease in urinary diluting capacity in a patient with primarily polydipsia. *N Engl J Med* 282:1185, 1970.

31. Decaux G, Schlessler M, Loffernils M, et al. Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. *Clin Nephrol* 42:102, 1994.
32. Szatalowicz VL, Miller PD, Lacher JW, et al. Comparative effects of diuretics on renal water excretion in hyponatremic oedematous disorders. *Clin Sci* 62:235, 1982.
33. Maronde R, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L. Response of thiazide-induced hypokalemia to amiloride. *JAMA* 249:237, 1983.
34. Kleeman CR, Adams DA, Maxwell MH. An evaluation of maximal water diuresis in chronic renal disease: I. Normal solute intake. *J Lab Clin Med* 58:169, 1961.
35. Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW. Vasopressin-resistant hypothenuria in advanced chronic renal disease. *N Engl J Med* 280:1135, 1969.
36. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 81:1033, 1986.
37. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polyuria and hyponatremia. *N Engl J Med* 318:397, 1988.
38. Glasscock RJ, Cohen AH, Danovitch G, Parsa KP. Human immunodeficiency virus (HIV) and the kidney. *Ann Intern Med* 112:35, 1990.
39. Sane T, Rantakari K, Poranen A. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1395, 1994.
40. Olson BR, Rubino D, Gumowski J, Oldfield EH. Isolated hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 80:85, 1995.
41. DeFronzo RA, Braine H, Calvin OM, Davis PJ. Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy: Time course and relation to drug activation. *Ann Intern Med* 78:861, 1973.
42. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 145:548, 1985.
43. Harlow PJ, Declerck YA, Shore NA, et al. A fatal case of inappropriate ADH secretion induced by cyclophosphamide therapy. *Cancer* 44:896, 1979.
44. Smith NJ, Espir MLE. Raised plasma arginine vasopressin concentration in carbamazepine-induced water intoxication. *Br Med J* 2:804, 1977.
45. Kimura T, Matsui K, Sato T, Yoshinaga K. Mechanism of carbamazepine (Tegretol)-induced antidiuresis: Evidence for release of antidiuretic hormone and impaired excretion of a water load. *J Clin Endocrinol Metab* 38:356, 1974.
46. Robertson GL, Bhoopalam N, Zerkowicz LJ. Vincristine neurotoxicity and abnormal secretion of antidiuretic hormone. *Arch Intern Med* 132:717, 1973.
47. Ravi Kumar TS, Grace TB. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion secondary to vinblastine-bleomycin therapy. *J Surg Oncol* 24:242, 1983.
48. Ajlouni K, Kern MW, Teres JF, et al. Thiothixene-induced hyponatremia. *Arch Intern Med* 134:1103, 1974.
49. Vincent FM, Emery S. Antidiuretic hormone syndrome and thioridazine. *Ann Intern Med* 89:147, 1978.
50. Peck V, Shenkman L. Haloperidol-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Pharmacol Ther* 26:442, 1979.
51. Luzecky MH, Burman KD, Schultz ER. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with amitriptyline administration. *South Med J* 67:495, 1974.
52. Jackson C, Carson W, Markowitz J, Mintzer J. SIADH associated with fluoxetine and sertraline therapy. *Am J Psychiatry* 152:809, 1995.
53. ten Holt WL, van Iperen CE, Schrijver G, et al. Severe hyponatremia during therapy with fluoxetine. *Arch Intern Med* 156:681, 1996.
54. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: A review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J* 155:519, 1996.
55. Peterson JC, Pollack RW, Mahoney JJ, Fuller TJ. Inappropriate antidiuretic hormone secondary to a monoamine oxidase inhibitor. *JAMA* 239:1422, 1978.
56. Marshall AW, Jakobovitz AW, Morgan MY. Bromocriptine-associated hyponatremia in cirrhosis. *Br Med J* 285:1534, 1982.

57. Somani P, Temesy-Armos PN, Leighton RF, et al. Hyponatremia in patients treated with lorcaïnide, a new antiarrhythmic drug. *Am Heart J* 108:1443, 1984.
58. Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia. *Kidney Int* 29:1237, 1986.
59. Thomas TH, Morgan DB, Swaminathan R, et al. Severe hyponatremia: A study of 17 patients. *Lancet* 1:621, 1978.
60. Hill AR, Uribarri J, Mann J, Berl T. Altered water metabolism in tuberculosis: Role of vasopressin. *Am J Med* 88:357, 1990.
61. Shalhoub RJ, Antoniou LD. The mechanism of hyponatremia in pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 70:943, 1969.
62. Szatalowicz VL, Goldberg JP, Anderson RJ. Plasma antidiuretic hormone in acute respiratory failure. *Am J Med* 72:583, 1982.
63. Baker JW, Yerger S, Segar WE. Elevated plasma antidiuretic hormone levels in status asthmaticus. *Mayo Clin Proc* 51:31, 1976.
64. Fieldman NR, Forsling ML, Le Quesne LP. The effect of vasopressin on solute and water excretion during and after surgical operations. *Ann Surg* 201:383, 1985.
65. Ukai M, Moran W Jr, Zimmerman B. The role of visceral afferent pathways on vasopressin secretion and urinary excretory patterns during surgical stress. *Ann Surg* 168:16, 1968.
66. Coslovsky R, Bruck R, Estrov Z. Hypo-osmolar syndrome due to prolonged nausea. *Arch Intern Med* 144:191, 1984.
67. Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH, et al. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int* 16:729, 1979.
68. Martínez-Maldonado M. Inappropriate antidiuretic hormone secretion of unknown origin. *Kidney Int* 17:554, 1980.
69. Hamilton BPB, Upton GV, Amatruda TT. Evidence for the presence of neurophysin in tumors producing the syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Clin Endocrinol Metab* 35:764, 1972.
70. George JM, Capen CC, Phillips AS. Biosynthesis of vasopressin in vitro and ultrastructure of a bronchogenic carcinoma. *J Clin Invest* 51:141, 1972.
71. Yamaji T, Ishibashi M, Hori T. Propressophysin in human blood: A possible marker of ectopic vasopressin production. *J Clin Endocrinol Metab* 59:505, 1984.
72. Osterman J, Calhoun A, Dunham M, et al. Chronic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and hypertension in a patient with olfactory neuroblastoma: Evidence of ectopic production of arginine vasopressin by the tumor. *Arch Intern Med* 146:1731, 1986.
73. Weissman P, Shenkman L, Gregerman RI. Chlorpropamide hyponatremia: Drug-induced inappropriate antidiuretic-hormone activity. *N Engl J Med* 284:65, 1971.
74. Kadowaki T, Hagura R, Kajinuma H, et al. Chlorpropamide-induced hyponatremia: Incidence and risk factors. *Diabetes Care* 6:468, 1983.
75. Moses AM, Fenner R, Schroeder ET, Coulson R. Further studies on the mechanism by which chlorpropamide alters the action of vasopressin. *Endocrinology* 111:2025, 1982.
76. Welch WJ, Ott CE, Lorenz JN, Kotchen TE. Effects of chlorpropamide on loop of Henle function and plasma renin. *Kidney Int* 30:712, 1986.
77. Kusano E, Braun-Werness JL, Vick DJ, et al. Chlorpropamide action on renal concentrating mechanism in rats with hypothalamic diabetes insipidus. *J Clin Invest* 72:1298, 1983.
78. Meinder AE, Cejka V, Robertson GL. The antidiuretic effect of carbamazepine in man. *Clin Sci Mol Med* 47:289, 1974.
79. Gold PW, Robertson GL, Ballenger JC, et al. Carbamazepine diminishes the sensitivity of the plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 57:952, 1983.
80. Flegel KM, Cole CH. Inappropriate antidiuresis during carbamazepine treatment. *Ann Intern Med* 87:722, 1977.
81. Hagen GA, Frawley TF. Hyponatremia due to sulfonylurea compounds. *J Clin Endocrinol Metab* 31:570, 1970.
82. Shepherd LL, Hutchinson RJ, Worden EK, et al. Hyponatremia and seizures after intravenous administration of desmopressin acetate for surgical hemostasis. *J Pediatr* 114:470, 1989.

83. Humphries JE, Siragy H. Significant hyponatremia following DDAVP administration in a healthy adult. *Am J Hematol* 44:12, 1993.
84. Pittman JG. Water intoxication due to oxytocin. *N Engl J Med* 268:481, 1963.
85. Schwartz RH, Jones RWA. Transplacental hyponatraemia due to oxytocin. *Br Med J* 1:152, 1978.
86. Feeny JG. Water intoxication and oxytocin. *Br Med J* 285:243, 1982.
87. Kern PA, Robbins RJ, Bichet D, et al. Syndrome of inappropriate antidiuresis in the absence of arginine vasopressin. *J Clin Endocrinol Metab* 62:148, 1986.
88. Braden GL, Mikolich DJ, White CF, et al. Syndrome of inappropriate antidiuresis in Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Med* 80:1242, 1986.
89. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 42:790, 1967.
90. Verbalis JG. Pathogenesis of hyponatremia in an experimental model of the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Physiol* 267:R1617, 1994.
91. Cogan E, Debieve M-F, Peppersack T, Abramow M. Natriuresis and atrial natriuretic factor secretion during inappropriate antidiuresis. *Am J Med* 84:409, 1988.
92. Cooke CR, Turin MD, Walker WG. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: Pathophysiologic mechanisms in solute and volume regulation. *Medicine* 58:240, 1979.
93. Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by Pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest* 32:868, 1953.
94. Jaenike JR, Waterhouse C. The renal response to sustained administration of vasopressin and water in man. *J Clin Endocrinol Metab* 21:231, 1961.
95. Nolph KD, Schrier RW. Sodium, potassium and water metabolism in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Med* 49:533, 1970.
96. Gross PA, Anderson RJ. Effects of DDAVP and AVP on sodium and water balance in conscious rat. *Am J Physiol* 243:R512, 1982.
97. Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR, et al. Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rat. *J Clin Invest* 99:1852, 1997.
98. Murase T, Ecelbarger CA, Baker EA, et al. Kidney aquaporin-2 expression during escape from antidiuresis is not related to plasma or tissue osmolality. *J Am Soc Nephrol* 10:2067, 1999.
99. Garella S, Tzamaloukas AH, Chazan JA. Effect of isotonic volume expansion on extracellular bicarbonate stores in normal dogs. *Am J Physiol* 225:628, 1973.
100. Garella S, Chang BS, Kahn SI. Dilution acidosis and contraction alkalosis: Review of a concept. *Kidney Int* 8:279, 1975.
101. Lowance DC, Garfinkel HB, Mattern WD, Schwartz WB. The effect of chronic hypotonic volume expansion of the renal regulation of acid-base equilibrium. *J Clin Invest* 51:2928, 1972.
102. Bichara M, Mercier O, Houillier P, et al. Effect of antidiuretic hormone on urinary acidification and on tubular handling of bicarbonate in the rat. *J Clin Invest* 80:621, 1987.
103. Cohen JJ, Hulter HN, Smithline N, et al. The critical role of the adrenal gland in the renal regulation of acid-base equilibrium during chronic hypotonic expansion: Evidence that chronic hyponatremia is a potent stimulus to aldosterone secretion. *J Clin Invest* 58:1201, 1976.
104. Taylor RE Jr, Glass GT, Radke KJ, Schneider EG. Specificity of effect of osmolality on aldosterone secretion. *Am J Physiol* 252:E118, 1987.
105. Dubovsky SL, Gravon S, Berl T, Schrier RW. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with exacerbated psychosis. *Ann Intern Med* 79:551, 1973.
106. Wijdsicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 17:137, 1985.
107. Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ, et al. Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Arch Gen Psychiatry* 54:443, 1997.

108. Vitting KE, Gardenswartz MH, Zabetakis PM, et al. Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 263:973, 1990.
109. Moses AM, Miller M. Drug-induced dilutional hyponatremia. *N Engl J Med* 291:1234, 1974.
110. Moses AM, Howanitz J, Miller M. Diuretic action of three sulfonyleurea drugs. *Ann Intern Med* 78:541, 1973.
111. Rocha AS, Piug WC, Kudo LH. Effect of chlorpropamide on water and urea transport in the inner medullary collecting duct. *Kidney Int* 39:79, 1991.
112. Zalin AM, Hutchinson CE, Jong M, Matthews K. Hyponatremia during treatment with chlorpropamide and Moduretic (amiloride plus hydrochlorothiazide). *Br Med J* 289:659, 1984.
113. Ishikawa S-E, Saito T, Yoshida S. The effect of prostaglandins on the release of arginine vasopressin from the guinea pig hypothalamo-neurohypophysial complex in organ culture. *Endocrinology* 108:193, 1981.
114. Benson H, Akbarian M, Adler LN, Abelman WH. Hemodynamic effects of pneumonia. I. Normal and hypodynamic responses. *J Clin Invest* 49:791, 1970.
115. Miller AC. Hyponatremia in legionnaires' disease. *Br Med J* 284:558, 1982.
116. Bruce RA, Merendina KA. Observations on hyponatremia following mitral valve surgery. *Surg Gynecol Obstet* 100:293, 1955.
117. Gentric A, Baccino E, Mottier D, et al. Temporal arteritis revealed by a syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 85:559, 1988.
118. Beck LH. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 301:528, 1979.
119. Ishikawa S-E, Saito T, Kaneko K, et al. Hyponatremia responsive to fludrocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Intern Med* 106:187, 1987.
120. Al-Mufti H, Ariefi AI. Hyponatremia due to cerebral salt-wasting syndrome: Combined cerebral and distal tubular lesion. *Am J Med* 77:740, 1984.
121. Kamoi K, Toyama M, Ishibashi M, et al. Hyponatremia and osmoregulation of vasopressin secretion in patients with intracranial bleeding. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2906, 1995.
122. Atkin SL, Coady AM, White MC, et al. Hyponatremia secondary to cerebral salt wasting syndrome following routine pituitary surgery. *Eur J Endocrinol* 135:245, 1996.
123. Berendes E, Walter M, Cullen P, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 349:245, 1997.
124. Maesaka J, Venkatesan J, Piccione M, et al. Abnormal urate transport in patients with intracranial disease. *Am J Kidney Dis* 19:10, 1992.
125. Gill JR Jr, Gann DS, Bartter FC. Restoration of water diuresis in Addisonian patients by expansion of the volume of extracellular fluid. *J Clin Invest* 41:1078, 1962.
126. Ahmed AB, George BC, Conyalez-Auvert C, Dingman JF. Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition by glucocorticoids. *J Clin Invest* 46:111, 1967.
127. Green HH, Harrington AR, Valtin H. On the role of antidiuretic hormone in the inhibition of acute water diuresis in adrenal insufficiency and the effects of gluco- and mineralocorticoids in reversing the inhibition. *J Clin Invest* 49:1724, 1970.
128. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 321:492, 1989.
129. Linas SL, Berl T, Robertson GL, et al. Role of vasopressin in impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *Kidney Int* 18:58, 1980.
130. Wolfson B, Manning RW, Davis LG, et al. Co-localization of corticotropin releasing factor and vasopressin in RNA in neurons after adrenalectomy. *Nature* 315:59, 1985.
131. Papanek PE, Raff H. Physiological increases in cortisol inhibit basal vasopressin release in conscious dogs. *Am J Physiol* 266:R1744, 1994.
132. Kalogeras KT, Nieman LK, Friedman TC, et al. Inferior petrosal sampling in healthy human subjects reveals a unilateral corticotropin-releasing hormone-mediated arginine vasopressin release associated with ipsilateral adrenocorticotropin secretion. *J Clin Invest* 97:2045, 1996.
133. Raff H. Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion. *Am J Physiol* 252:R635, 1987.

134. DeRubertis FR Jr, Michelis MF, Bloom ME, et al. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med* 51:41, 1971.
135. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med* 159:79, 1999.
136. Skowsky WR, Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med* 64:613, 1978.
137. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, et al. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 70:534, 1990.
138. Hanna FW, Scanlon MR. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 350:755, 1997.
139. Leehey DJ, Picache AA, Robertson GL. Hyponatremia in quadriplegic patients. *Clin Sci* 75:441, 1988.
140. Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, et al. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med* 140:1639, 1980.
141. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. Normal diluting capacity in hyponatremic patients: Reset osmostat or a variant of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 84:538, 1976.
142. Lindheimer MD, Marron WM, Davidson JM. Osmoregulation of thirst and vasopressin release in pregnancy. *Am J Physiol* 257:F159, 1989.
143. Davison JM, Shiells EA, Phillips PR, Lindheimer MD. Serial evaluation of vasopressin release and thirst in human pregnancy: Role of human chorionic gonadotropin in the osmoregulatory changes in gestation. *J Clin Invest* 81:798, 1988.
144. Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest* 103:525, 1999.
145. Barron WM, Durr JA, Schrier RW, Lindheimer MD. Role of hemodynamic factors in osmoregulatory alterations of rat pregnancy. *Am J Physiol* 257:R909, 1989.
146. Davison JM, Shiells EA, Philips P, Lindheimer MD. Influence of humoral and volume factors on altered osmoregulation of normal human pregnancy. *Am J Physiol* 258:F900, 1990.
147. Jose CJ, Perez-Cruet J. Incidence and morbidity of self-induced water intoxication in state mental hospital patients. *Am J Psychiatry* 136:221, 1979.
148. Illowsky BP, Kirch DG. Polydipsia and hyponatremia in psychotic patients. *Am J Psychiatry* 145:675, 1988.
149. Rao KJ, Miller M, Moses A. Water intoxication and thioridazine. *Ann Intern Med* 82:61, 1975.
150. Stuart CA, Neelon FA, Levovitz HE. Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N Engl J Med* 303:1078, 1980.
151. Thompson CJ, Edwards CR, Baylis PH. Osmotic and non-osmotic regulation of thirst and vasopressin secretion in patients with compulsive water drinking. *Clin Endocrinol (Oxf)* 35:221, 1991.
152. Miller M, Kalkos T, Moses AM, et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 73:721, 1970.
153. Langgard H, Smith WO. Self-induced water intoxication without predisposing illness. *N Engl J Med* 266:378, 1962.
154. Rendell M, McGrane D, Cuesta M. Fatal compulsive water drinking. *JAMA* 240:2557, 1978.
155. Gillum DM, Linas SL. Water intoxication in a psychotic patient with normal water excretion. *Am J Med* 77:773, 1984.
156. Levine S, McManus BM, Blackbourne BD, Roberts WC. Fatal water intoxication, schizophrenia, and diuretic therapy for systemic hypertension. *Am J Med* 82:153, 1987.
157. Klonoff DC, Jurow AH. Acute water intoxication as a complication of urine drug testing in the workplace. *JAMA* 265:84, 1991.
158. Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ, et al. Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Arch Gen Psychiatry* 54:443, 1997.
159. Hilden T, Svendsen TL. Electrolyte disturbances in beer drinkers. *Lancet* 2:245, 1975.

160. Weinberg LS. Pseudohyponatremia: A reappraisal. *Am J Med* 86:315, 1989.
161. Albrink M, Hold PM, Man EB, Peters JP. The displacement of serum water by the lipids of hyperlipemic serum. A new method for the rapid determination of serum water. *J Clin Invest* 34:1483, 1955.
162. Tarail R, Buchwald KW, Holland JF, Selawry OS. Misleading reductions of serum sodium and chloride: Association with hyperproteinemia in patients with multiple myeloma. *Proc Soc Exp Biol Med* 110:145, 1962.
163. Sunderrajan S, Bauer JH, Vopat RL, et al. Posttransurethral prostatic resection hyponatremic syndrome: Case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 4:80, 1984.
164. Rothenberg DM, Berns AS, Ivankovich AD. Isotonic hyponatremia following transurethral prostate resection. *J Clin Anesth* 2:48, 1990.
165. Campbell HT, Fincher ME, Sklar AH. Severe hyponatremia without severe hypoosmolality following transurethral resection of the prostate (TURP) in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 12:152, 1988.
166. Gonzalez R, Brensilver JM, Rovinsky JJ. Posthysteroscopic hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 23:735, 1994.
167. Istre O, Bjoennes J, Naess R, et al. Postoperative cerebral oedema after transcervical endometrial resection and uterine irrigation with 1.5% glycine. *Lancet* 344:1187, 1994.
168. Rhymer JC, Bell TJ, Perry KC, Ward JP. Hyponatremia following transurethral resection of the prostate. *Br J Urol* 57:450, 1985.
169. Ryder KW, Olson JF, Kahnoski RJ, et al. Hyperammonemia after transurethral resection of the prostate: A report of 2 cases. *J Urol* 132:995, 1984.
170. Bernstein GT, Loughlin KR, Gittes RF. The physiologic basis of the TUR syndrome. *Surg Res* 46:135, 1989.
171. Robinson AG, Loeb JN. Ethanol ingestion: Commonest cause of elevated plasma osmolality? *N Engl J Med* 284:1253, 1971.
172. Katz M. Hyperglycemia-induced hyponatremia: Calculation of expected serum sodium depression (letter). *N Engl J Med* 289:843, 1973.
173. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: Evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 106:399, 1999.
174. Aviram A, Pfau A, Czackes JW, Ullman TD. Hyperosmolality with hyponatremia caused by inappropriate administration of mannitol. *Am J Med* 42:648, 1967.
175. Palevsky PM, Rendulic D, Diven WF. Maltose-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 118:526, 1993.
176. Pollock AS, Arieff AI. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. *Am J Physiol* 239:F195, 1980.
177. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after selective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 314:1529, 1986.
178. Strange K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol* 3:12, 1992.
179. Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after correction of hyponatremia. *Kidney Int* 35:69, 1989.
180. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 6:159, 2000.
181. Melton JE, Patlak CS, Pettigrew KD, Cserr HF. Volume regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during acute hyponatremia. *Am J Physiol* 252:F661, 1987.
182. Verbalis JG, Gullans SR. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. *Brain Res* 567:274, 1991.
183. Lien Y, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia: Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 88:303, 1991.
184. Sterns RH, Baer J, Ebersol S, et al. Organic osmolytes in acute hyponatremia. *Am J Physiol* 264:F833, 1993.
185. Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia: A protein magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest* 95:788, 1995.

186. Somero GN. Protons, osmolytes, and fitness of internal milieu for protein function. *Am J Physiol* 251:R197, 1986.
187. Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: Correlation with brain water and electrolytes. *Medicine* 55:121, 1976.
188. Berl T. Treating hyponatremia: Damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int* 37:1006, 1990.
189. Ellis SJ. Severe hyponatraemia: Complications and treatment. *Q J Med* 88:905, 1995.
190. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 117:891, 1992.
191. Cluitmans FHM, Meinders AE. Management of hyponatremia: Rapid or slow correction? *Am J Med* 88:161, 1990.
192. Singer I, Oster JR. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity. *Arch Intern Med* 159:333, 1999.
193. Gilbert GJ. Neurologic manifestations of hyponatremia. *N Engl J Med* 274:1153, 1966.
194. Fraser CL, Kucharczyk J, Arieff AI, et al. Sexual differences result in increased morbidity from hyponatremia in female rats. *Am J Physiol* 256:R880, 1989.
195. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in children. *Br Med J* 304:1218, 1992.
196. Chung H-M, Kluge R, Schrier R, et al. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 83:905, 1987.
197. Womersley RA, Darragh JH. Potassium and sodium restriction in the normal human. *J Clin Invest* 34:456, 1955.
198. Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: Relation to central pontine myelinolysis. *Science* 211:1068, 1981.
199. Sterns RH. The treatment of hyponatremia: First, do no harm. *Am J Med* 88:557, 1990.
200. Verbalis JG, Martinez AJ. Neurological and neuropathological sequelae of correction of chronic hyponatremia. *Kidney Int* 39:1274, 1991.
201. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: A prospective study. *N Engl J Med* 317:1190, 1987.
202. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 314:1535, 1986.
203. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: A multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 4:1522, 1994.
204. Karp BI, Laureno R. Pontine and extrapontine myelinolysis: A neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine* 72:359, 1993.
205. Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 126:57, 1997.
206. Brunner JE, Redmond JM, Haggar AM, et al. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: A prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 27:61, 1990.
207. McKee AC, Winkelman MD, Banker BQ. Central pontine myelinolysis in severely burned patients: Relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 38:1211, 1988.
208. Cheng J-C, Zikos D, Skopicki HA, et al. Long-term neurologic outcome in psychogenic water drinkers with severe symptomatic hyponatremia: The effect of rapid correction. *Am J Med* 88:561, 1990.
209. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: Treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 107:656, 1987.
210. Narins RG. Therapy of hyponatremia: Does haste make waste? *N Engl J Med* 314:1573, 1986.
211. Soupart A, Penninckx R, Stenuit A et al. Treatment of chronic hyponatremia in rats by intravenous saline: Comparison of rate versus magnitude of correction. *Kidney Int* 41:1667, 1992.
212. Soupart A, Penninckx R, Crenier L, et al. Prevention of brain demyelination in rats after excessive correction of chronic hyponatremia by serum sodium lowering. *Kidney Int* 45:193, 1994.

213. Oh MS, Uribarri J, Barrido D, et al. Danger of central pontine myelinolysis in hypotonic dehydration and recommendation for treatment. *Am J Med Sci* 298:41, 1989.
214. Soupart A, Ngassa M, Decaux G. Therapeutic relowering of the serum sodium in a patient after excessive correction of hyponatremia. *Clin Nephrol* 51:383, 1999.
215. Dzaury VJ, Hollenberg NK. Renal response to captopril in severe heart failure: Role of furosemide in natriuresis and reversal of hyponatremia. *Ann Intern Med* 100:777, 1984.
216. Packer M, Medina N, Yushak M. Correction of dilutional hyponatremia in severe chronic heart failure by converting-enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 100:782, 1984.
217. Riegger GA, Kochsiek K. Vasopressin, renin and norepinephrine levels before and after captopril administration in patients with congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 58:300, 1986.
218. Rouse D, Dalmeida W, Williamson FC, Suki WN. Captopril inhibits the hydroosmotic effect of ADH in the cortical collecting tubule. *Kidney Int* 32:845, 1987.
219. Cox MM, Guzzo J, Morrison G, Singer I. Demeclocycline and therapy of hyponatremia. *Ann Intern Med* 86:113, 1977.
220. DeTroyer A, Pilloy W, Broeckaert I, Demanet JC. Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis. *Ann Intern Med* 85:336, 1976.
221. Miller PD, Linas SL, Schrier RW. Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity: Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *JAMA* 243:2513, 1980.
222. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Campos J, et al. Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E₂ and kallikrein in hyponatremic cirrhotics. *Nephron* 36:30, 1984.
223. Palm C, Gross P. V₂-vasopressin receptor antagonists—Mechanism of effect and clinical implications in hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 14:2559, 1999.
224. Saito T, Ishikawa S, Abe K, et al. Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab* 82:1054, 1997.
225. Serradeil-Le Gal C, Lacour C, Valette G, et al. Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective vasopressin V₂ receptor antagonist. *J Clin Invest* 98:2729, 1996.
226. Hantman D, Rossier B, Zohlman R, Schrier RW. Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: an alternative to hypertonic saline. *Ann Intern Med* 78:870, 1973.
227. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with furosemide. *N Engl J Med* 304:329, 1981.
228. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, et al. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated with frusemide. *Br Med J* 285:89, 1982.
229. Decaux G, Brimiouille S, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. *Am J Med* 69:99, 1980.
230. Decaux G, Prosperit F, Penninckx R, et al. 5-year treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with oral urea. *Nephron* 63:468, 1993.
231. DeTroyer A, Demanet JC. Correction of antidiuresis by demeclocycline. *N Engl J Med* 293:915, 1975.
232. White M, Fetner CD. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium carbonate. *N Engl J Med* 292:390, 1975.
233. Singer I, Rotenberg D. Demeclocycline-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 79:679, 1973.
234. Boton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 10:329, 1987.
235. Battle DC, von Rott AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 312:408, 1985.
236. Marples D, Christensen S, Christensen EJ, et al. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest* 95:1838, 1995.
237. Hensen J, Haenelt M, Gross P. Lithium induced polyuria and renal vasopressin receptor density. *Nephrol Dial Transplant* 11:622, 1996.

238. Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, et al. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 298:173, 1978.
239. Baker RS, Hurley RM, Feldman W. Treatment of recurrent syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium. *J Pediatr* 90:480, 1977.

Situaciones de hiperosmolalidad- hipernatremia

La introducción a estas patologías del equilibrio hídrico presentada en el Capítulo 22 debería repasarse antes de continuar con este tema.

FISIOPATOLOGÍA

La hipernatremia se corresponde con la hiperosmolalidad. Puesto que el Na^+ es un osmol ineficaz, el aumento de la osmolalidad plasmática (P_{osm}) inducida por el aumento de la concentración plasmática de Na^+ crea un gradiente osmótico que desplaza el agua hacia fuera de las células al líquido extracelular. Esta deshidratación celular del cerebro es la principal responsable de los síntomas neurológicos que pueden observarse en esta patología (véase «Síntomas», más adelante).

Se puede producir un síndrome similar cuando se eleva la P_{osm} por hiperglucemia. La hiperosmolalidad también puede provenir de la acumulación de un soluto permeable a las células (u osmóticamente *ineficaz*), como la urea (en la insuficiencia renal) o el etanol¹; en estos casos, no existe modificación del agua en el estado de equilibrio, pues el equilibrio osmótico se alcanza por la entrada de soluto dentro de las células. Como consecuencia, no se producen los síntomas de la hiperosmolalidad.

Debe excluirse la contribución de la urea (medida como nitrógeno ureico sanguíneo o BUN) a la P_{osm} , pues es la P_{osm} eficaz la que resulta clínicamente importante. En general, puede calcularse la P_{osm} eficaz mediante (véase pág. 247)

$$P_{\text{osm}} \text{ eficaz} = P_{\text{osm}} \text{ medida} - \frac{\text{BUN}}{2,8} \quad (24-1)$$

o estimarse mediante

$$P_{\text{osm}} \text{ eficaz} \cong 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático} + \frac{[\text{glucosa}]}{18} \quad (24-2)$$

El valor normal de la P_{osm} es de 270 a 285 mosmol/kg. La concentración de glucosa o el BUN se dividen por 18 y 2,8 para convertir las unidades de mg/dl a mmol/L.

Generación de hipernatremia

A partir de la relación entre la concentración plasmática de Na^+ y la osmolalidad de los líquidos corporales (véase Fig. 22-2),

$$[\text{Na}^+]_{\text{plasmático}} \equiv \frac{\text{Na}_e^+ + \text{K}_e^+}{\text{agua corporal total}} \quad (24-3)$$

puede apreciarse que la hipernatremia puede producirse por *la pérdida de agua o la retención de Na^+* (Tabla 24-1). La grave toxicidad de la hipercalemia evita la retención suficiente de K^+ para elevar significativamente la concentración plasmática de Na^+ .

Para que aparezca la hipernatremia debe existir una pérdida de agua, y exceso de ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$). El agua libre puede perderse a través de la piel o el tracto respiratorio y por la orina diluida. Esta última requiere la disminución de la secreción de hormona antidiurética [diabetes insípida central, (CDI)] o resistencia del órgano diana a su efecto [diabetes insípida nefrogénica, (NDI)].

El efecto de las pérdidas de agua gastrointestinales, como la diarrea, es más variable e ilustra la importancia de la relación de la fórmula (24-3)². El líquido que se pierde en las diarreas secretoras, como el cólera, es isoosmótico con respecto al plasma y casi completamente compuesto por sales de Na^+ y K^+ ³. La pérdida de este líquido producirá depleción de volumen pero no afectará directamente a la concentración plasmática de Na^+ . En cambio, los hallazgos son diferentes en las diarreas osmóticas, como la que se produce por lactulosa (en el tratamiento de la encefalopatía hepática), sorbitol-carbón (para el tratamiento de sobredosis de fármacos), malabsorción y algunas infecciones enterales. En estos casos, el líquido diarreico también es isoosmótico con el plasma, pero posee una concentración de ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) de sólo 30-110 meq/L, correspondiendo la mayoría de los osmoles restantes a solutos no reabsorbibles³⁻⁶. Así, se pierde agua en el exceso de ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$), lo que aumentará la concentración plasmática de Na^+ .

Se pueden aplicar similares consideraciones al aumento de pérdidas de solutos por la orina inducidos por fármacos diuréticos o diuréticos osmóticos (como la glucosa o el manitol). En estos casos, la concentración plasmática de Na^+ tenderá a incrementarse, puesto que la concentración de $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ es menor que la del plasma².

Mecanismo de la sed y mantenimiento de la hipernatremia

La defensa normal frente al desarrollo de hipernatremia es la estimulación de la liberación de hormona antidiurética (ADH) y de la sed por los receptores hipotalámicos (véase Cap. 6). La combinación de la excreción disminuida de agua y aumento del aporte de la

Tabla 24-1. Etiología de la hipernatremia

Pérdidas de agua

A. Pérdidas insensibles

1. Aumento de la sudoración: fiebre, exposición a altas temperaturas, ejercicio
2. Quemaduras
3. Infecciones respiratorias

B. Pérdidas renales

1. Diabetes insípida central
2. Diabetes insípida nefrogénica
3. Diuresis osmótica: glucosa, urea, manitol

C. Pérdidas gastrointestinales

1. Diarrea osmótica: lactulosa, malabsorción, algunas infecciosas enterales

D. Alteraciones hipotalámicas

1. Hipodipsia primaria
2. Reajuste del osmostato debido a expansión de volumen con exceso primario de mineralocorticoides
3. Hipernatremia esencial con pérdida de la función de los osmorreceptores

E. Entrada de agua en las células

1. Convulsiones o ejercicio importante
2. Rabdomiólisis

Retención de sodio

A. Administración de NaCl hipertónico o NaHCO₃

B. Gestión de sodio

misma provoca la retención de agua y devuelve la concentración plasmática de Na⁺ a la normalidad. La secreción de ADH generalmente comienza cuando la P_{osm} excede los 275-285 mosmol/kg (véase Fig. 23-1), mientras que el umbral de la sed parece ser algo superior (aproximadamente 2 a 5 mosmol/kg)^{7,8}. La osmorregulación normalmente es tan eficaz que la P_{osm} se mantiene dentro del rango del 1%-2% (habitualmente entre 280 y 290 mosmol/kg), a pesar de las amplias variaciones del aporte de agua y Na⁺.

Aunque la liberación de ADH puede ser más temprana, *la sed proporciona la protección última frente a la hipernatremia*⁹. Por ejemplo, en los pacientes con CDI que secretan poca o nula cantidad de ADH, disminuye la reabsorción renal de agua, y la diuresis puede superar 10-15 L/día. Sin embargo, el balance de agua se mantiene porque el aporte de agua está aumentado para compensarlo. Por el contrario, incluso con la máxima secreción de ADH, el riñón es incapaz de retener suficiente agua para contrarrestar las pérdidas insensibles de agua de la piel y el tracto respiratorio en los pacientes con hipodipsia (disminución de la sed)¹⁰. De este modo, la hipernatremia debida a pérdidas de agua se produce sólo en pacientes con hipodipsia (una patología extremadamente infrecuente), en adultos con alteraciones mentales y en lactantes, quienes conservan intacto el mecanismo de la sed pero son incapaces de solicitar el agua^{11,12}. La concentración plasmática de Na⁺ superior a 150 meq/L *prácticamente nunca se ve en adultos en estado de alerta con mecanismo normal de la sed y acceso al agua*.

En los adultos, *la hipernatremia que se desarrolla fuera del ámbito hospitalario suele producirse en pacientes de edad superior a 60 años*^{12,13}. Además del aumento de la frecuencia de enfermedades concurrentes y la disminución de la capacidad mental, la edad avanzada también se asocia con la reducción de la estimulación osmótica de la sed, incluso cuando se mantiene la liberación de ADH^{14,15}. El estudio detallado de las

neuronas secretoras de ADH en el cerebro de sujetos mayores ha demostrado un aumento de actividad que puede reflejar una respuesta compensadora de la pérdida por la edad de receptores de ADH en el riñón¹⁶.

Aunque la mayoría de los sujetos mayores por otro lado sanos mantienen un balance de agua, su respuesta a cierto estrés puede alterarlo, aumentando la probabilidad de desarrollar hipernatremia. Los pacientes con afectación neurológica también presentan mayor riesgo de balances negativos de agua e hipernatremia¹⁷.

ETIOLOGÍA

Las principales causas de hipernatremia se detallan en la Tabla 24-1 según el probable mecanismo subyacente.

Rérdidas de agua insensibles o gastrointestinales

Las pérdidas insensibles de líquidos a través de la piel y el tracto respiratorio son hiposmóticas con respecto al plasma y suponen una media de 800-1.000 ml/día en los adultos. Cualquier situación que incremente estas pérdidas –como fiebre, infecciones respiratorias, quemaduras o exposición a temperaturas elevadas– predispone al desarrollo de hipernatremia. Las pérdidas gastrointestinales de agua, debidas a diarrea osmótica, también pueden producir un efecto similar^{3,5,6}. Por ejemplo, la lactulosa se emplea para el tratamiento de la encefalopatía hepática. Se administra en una solución hiperosmótica, causando el flujo de agua hacia el tracto gastrointestinal. Cuando estas pérdidas son cuantiosas, en forma de diarrea acuosa, puede producirse la hipernatremia⁵. El descenso de la sed inducido por el deficiente estado mental de estos pacientes desempeña un esencial papel permisivo.

La hipernatremia tras una enfermedad diarreica constituía un problema frecuente en los lactantes^{18,19}. En este caso se producen pérdidas insensibles (debidas a fiebre) y pérdidas gastrointestinales, y el grado de deshidratación no ha de ser muy importante en los lactantes para producir una elevación sustancial de la concentración plasmática de Na^+ . También puede observarse hiperglucemia, que eleva aún más la P_{osm} eficaz¹⁹. Este aumento de la concentración plasmática de glucosa (hasta 300-500 mg/dl) parece corresponder a una respuesta de estrés, quizás mediada por las catecolaminas, y se corrige con la rehidratación. En la actualidad ha disminuido la deshidratación hipernatémica de los lactantes, principalmente debido al uso de alimentos bajos en solutos (concentración de Na^+ más K^+ de 95 meq/L), que aportan más agua libre para reemplazar las pérdidas insensibles^{11,20,21}.

Diabetes insípida

La diabetes insípida se caracteriza por el defecto completo o parcial de la secreción de ADH (CDI) o de la respuesta renal a la ADH (NDI). Como consecuencia, no se produce la reabsorción renal de agua, y se consigue una diuresis de orina diluida (de 3 a 20 L/día).

Debe resaltarse de nuevo que la mayoría de los pacientes mantiene el balance hídrico con una concentración plasmática de Na^+ cercana a la normalidad porque el mecanismo de la sed está intacto^{22,23}. Los síntomas principales son poliuria y polidipsia, no los síntomas de hipernatremia.

Sin embargo, el pronóstico es diferente si la alteración hipotalámica que produce la CDI también interfiere con el mecanismo de la sed. En este caso, incluso un defecto parcial en la liberación de ADH puede causar pérdidas de agua e hiponatremia grave^{22,24}. Por ejemplo, un paciente con CDI parcial puede ser capaz de concentrar al máximo su orina (U_{max}) hasta 400 mosmol/kg. Es hipertónica respecto al plasma, pero menos que la U_{max} normal de 800-1.400 mosmol/kg. Si este paciente excreta 800 mosmol/día de solutos (principalmente sales de Na^+ y K^+ y urea), la carga de soluto se excretará en un mínimo de 2.000 ml de agua (800 mosmol de soluto en 2.000 ml de agua equivalen a 400 mosmol/kg). Por el contrario, la pérdida renal de agua obligatoria sería de tan sólo 800 ml si la U_{max} fuera normal, 1.000 mosmol/kg (800 mosmol en 800 ml de agua equivalen a 1.000 mosmol/kg). De este modo, la reducción de la capacidad de concentración renal puede producir unas pérdidas extras de 1.200 ml de agua al día por la orina. En un paciente hipodíptico, estas pérdidas añadidas no se reemplazan, lo que causa el desarrollo de la hipernatremia.

Diabetes insípida central. La ADH se sintetiza en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. Desciende por los axones del tracto supraóptico-hipofisario y se almacena y se libera posteriormente desde el lóbulo posterior de la pituitaria (neurohipófisis) (Fig. 24-1)^{25,26}. La alteración de la secreción de ADH puede deberse a una variedad de trastornos clínicos que afectan a los osmorreceptores, los núcleos hipotalámicos o el tracto supraóptico-hipofisario (Tabla 24-2)^{27,28}. Por el contrario, la lesión del tracto por debajo de la eminencia media o la extracción de la hipófisis posterior habitualmente producen sólo un periodo *transitorio* de diabetes insípida²⁸. En estos casos, la ADH se puede secretar todavía a la circulación sistémica a través de los capilares portales de la eminencia media (Fig. 24-1).

Entre estas causas de CDI (Tabla 24-2), aproximadamente el 75% de los casos corresponden a DI idiopática, neurocirugía (en especial por craneofaringioma), traumatismos cefálicos y neoplasias primarias, secundarias o enfermedades infiltrativas, como histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X)²⁸⁻³¹. La CDI idiopática supone aproximadamente el 30% de los casos, y se asocia a la destrucción de las células secretoras de hormona de los núcleos hipotalámicos. Se ha sugerido que subyace un proceso autoinmune en muchos, si no en la mayoría de los pacientes³². En algunos individuos, los anticuerpos directos contra las células productoras de vasopresina pueden ser los responsables del progresivo descenso de la liberación de ADH³³.

El proceso autoinmune se caracteriza por la inflamación linfocitaria del tallo hipofisario y la pituitaria posterior, que se resuelve tras la destrucción de las neuronas diana³². La resonancia magnética realizada cuando aún existe inflamación aguda muestra engrosamiento y/o aumento de tamaño de estas estructuras. El proceso destructivo también puede causar alteraciones simultáneas en la función de la hipófisis anterior, con descenso de la producción de hormona del crecimiento y hormona adrenocorticotropa (ACTH) en algunos casos³⁴.

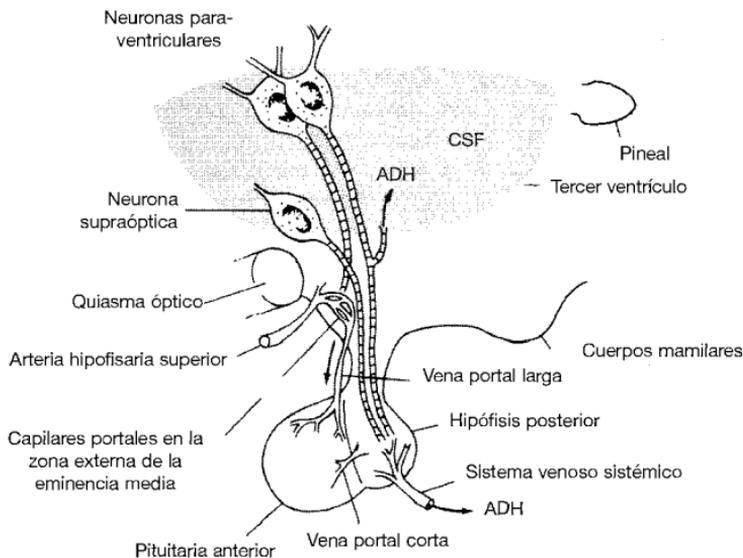


Figura 24-1. Diagrama del hipotálamo y la glándula pituitaria de los mamíferos que muestra las vías de la secreción de hormona antidiurética (ADH). La hormona se forma en los núcleos supraóptico y paraventricular, se transporta en gránulos a lo largo de los axones y se secreta en tres localizaciones: la glándula pituitaria posterior, los capilares portales de la eminencia media y el líquido cefalorraquídeo (LCR) del tercer ventrículo. (Adaptado de Zimmerman EA, Robinson AG, *Kidney Int* 10:12, 1976. Reproducido con autorización de *Kidney International*.)

A veces, la CDI idiopática es un trastorno familiar, habitualmente con herencia autosómica dominante. El defecto, al menos en algunos casos, se debe a una mutación puntual en el gen que codifica la preprovasopresina-neurofina II, la precursora de la ADH^{35,36}. La precursora que se produce no puede escindirse o transportarse y se acumula localmente, causando la muerte de las células productoras de ADH³⁷. Esta secuencia probablemente explica los tres hallazgos característicos de esta enfermedad: (1) el desarrollo de intensa poliuria aunque sólo uno de los dos genes productores de hormonas sea defectuoso, (2) el retraso del comienzo de la poliuria durante meses o años, con una media de comienzo que oscila entre 1 y 28 años³⁸ y una imagen brillante en la RM (quizás debido a la acumulación del precursor) que no se observa en pacientes con CDI idiopática no familiar³⁷.

Tabla 24-2. Etiología de la diabetes insípida central

| | |
|---|---|
| Idiopática puede ser familiar | Neoplasias |
| Neurocirugía | A. Primarias: craneofaringioma, pinealoma, quistes |
| A. Craneofaringioma | B. Metastásicas: mama, pulmón |
| B. Cirugía transesfenoidal | Miscelánea |
| Traumatismo cefálico | A. Histiocitosis X |
| Encefalopatía hipóxica o isquémica | B. Sarcoidosis |
| A. Parada cardio-pulmonar | C. Aneurisma cerebral |
| B. Shock | D. Encefalitis o meningitis |
| C. Síndrome de Sheehan | |

La neurocirugía (generalmente transesfenoidal) o el traumatismo del hipotálamo o del tracto son otras causas de CDI central²⁹⁻³⁹. Sin embargo, se ha detectado una respuesta ligeramente diferente en la cirugía transfrontal del craneofaringioma. En este caso, la poliuria parece ser consecuencia de la liberación desde el hipotálamo de un precursor de ADH que se une pero no activa los receptores antidiuréticos V_2 ³⁹. Estos pacientes inicialmente presentan niveles elevados de ADH por inmunoensayo, pero con escasa o nula actividad biológica y una respuesta disminuida a la administración de hormona exógena. De este modo, se comportan como si tuvieran DI nefrogénica, aunque la poliuria es característicamente transitoria.

La lesión del hipotálamo o su tracto puede producir una respuesta típicamente *trifásica* (Fig. 24-2).

- Existe una fase poliúrica que comienza típicamente en las primeras 24 horas, dura 4-5 días, y probablemente corresponde a la inhibición de la liberación de ADH debido a disfunción hipotalámica^{29,40}.
- En cambio, durante los días 6 al 11, existe una fase antidiurética que corresponde a la liberación lenta de la hormona almacenada en la pituitaria posterior degenerada. Durante este periodo, el aporte excesivo de agua puede provocar hiponatremia de forma similar al síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH; véase Cap. 23).
- La segunda fase suele seguirse de CDI permanente una vez que se deplecionan los depósitos neurohipofisarios, aunque algunos pacientes sólo tienen SIADH transitoria (también denominada segunda fase aislada) y luego parecen recuperarse sin desarrollar poliuria tardía^{41,42}. La insuficiencia suprarrenal debida a déficit de ACTH puede contribuir al desarrollo de hiponatremia en este caso⁴¹.

Debe resaltarse, no obstante, que la poliuria posterior a la neurocirugía habitualmente *no* se debe a CDI²⁹. Las causas más frecuentes en este caso son la excreción del exceso de líquidos administrados durante la cirugía y la diuresis osmótica debida al tratamiento con manitol o corticoesteroides (que pueden causar hiperglucemia y glucosuria) para disminuir el edema cerebral. Estas circunstancias pueden distinguirse mediante la medición de la osmolalidad urinaria y la respuesta a la restricción de agua y la administración de ADH exógena (véase «Poliuria», más adelante).

La encefalopatía hipóxica o la isquemia grave, como se producen tras la parada cardiorrespiratoria o el *shock*, también pueden disminuir la liberación de ADH^{28,43}. Aunque en estos casos se puede producir una marcada poliuria, la alteración suele ser leve y subclínica en algunos casos. Por ejemplo, la diabetes insípida franca es inusual en los pacientes con síndrome de Sheehan (panhipopituitarismo posparto) a pesar de la frecuente atrofia de la hipófisis posterior y los núcleos hipotalámicos. Sin embargo, la secreción de ADH en respuesta al aumento de la P_{osm} suele ser anormal⁴⁴.

Los factores hemodinámicos también pueden causar una CDI transitoria por un segundo mecanismo. A veces puede observarse tras la corrección de una taquicardia supraventricular. En este caso, existen natriuresis y diuresis acuosa que pueden deberse al aumento de liberación de péptido natriurético auricular y la disminución de la secreción de ADH, respectivamente⁴⁵. El aumento de la presión auricular izquierda y sistémi-

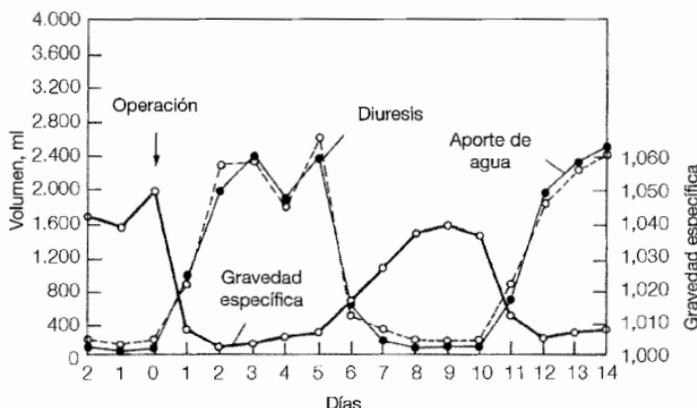


Figura 24-2. Ciclo trifásico característico producido por la sección del tallo hipofisario y lesión de la eminencia media. La interfase de exceso de secreción de ADH se extiende desde el día 6 a los días 10 u 11. (De Hollinshead WH, Mayo Clin Proc 39:92, 1964, con autorización.)

ca puede activar los receptores locales de volumen y causar así estas variaciones hormonales transitorias.

Los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X) tienen especial riesgo de CDI³¹. El 40% desarrolla poliuria en los primeros 4 años, especialmente si tienen afectación multisistémica y proptosis.

Una enfermedad infiltrativa similar como la sarcoidosis también puede causar poliuria debido a NDI (inducida por la hipercalcemia) o polidipsia primaria⁴⁶. Otros procesos infiltrativos que pueden a veces producir CDI son la granulomatosis de Wegener o la hipofisitis autoinmune⁴⁷⁻⁴⁹.

La poliuria sin hipernatremia también es un hallazgo común en la anorexia nerviosa. La liberación de ADH en respuesta a la elevación de la P_{osm} es errática o se encuentra disminuida en este desorden, que también puede asociarse con un aumento primario de la sed⁵⁰. Estas alteraciones probablemente se deban a la disfunción cerebral asociada.

Diabetes insípida nefrogénica. La diabetes insípida nefrogénica (NDI) es una alteración congénita o adquirida en la que la función hipotalámica y la liberación de ADH son normales, pero se encuentra reducida la capacidad para concentrar la orina por ausencia o disminución de la respuesta renal a la ADH^{51,52}. Habitualmente la concentración de la orina se produce en dos pasos básicos: (1) creación de un intersticio medular hiperosmótico (hasta un máximo de 800 a 1.400 mosmol/kg), fundamentalmente por reabsorción de NaCl sin agua en la rama ascendente del asa de Henle (un proceso denominado multiplicación contracorriente), y (2) balance osmótico de la orina en los túbulos colectores respecto al intersticio medular (véase Cap. 4). La ADH es esencial para el segundo paso, pues aumenta significativamente la permeabilidad al agua de los túbulos colectores (véase Cap. 6).

De este modo, la NDI se asocia con alteraciones de la función contracorriente o de la capacidad de respuesta a la ADH. En la Tabla 24-3 se muestran las diversas causas de NDI.

NDI hereditaria. La NDI hereditaria es una enfermedad infrecuente que se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X con varios grados de penetrancia en mujeres heterocigotas⁵³⁻⁵⁵. Así, los varones suelen presentar la alteración completa, mientras que en mujeres las manifestaciones varían desde el estado de portadora a intensa poliuria. Dos factores contribuyen a las manifestaciones variables en las mujeres: la mitad de las células son normales por la hipótesis de Lyon, y el defecto genético es de gravedad variable. De este modo, algunas mujeres pueden ser asintomáticas en la vida cotidiana pero desarrollan poliuria moderada o severa durante el embarazo, cuando las vasopresinas liberadas por la placenta aumentan el aclaramiento metabólico de la ADH endógena (véase más adelante).

El defecto en la mayoría de los pacientes con NDI congénita parece consistir en diferentes mutaciones en el gen del receptor V_2 ⁵⁴⁻⁵⁷. Dichas mutaciones pueden causar la disminución de la unión de la hormona, la alteración del transporte o el ensamblaje intracelular al sistema adenilciclasa, la disminución de la síntesis o la aceleración de la degradación del receptor⁵⁴. El receptor V_2 interviene en la respuesta antidiurética a la ADH y también puede favorecer la vasodilatación periférica y la liberación de los factores VIII y von Willebrand desde las células endoteliales, los cuales se encuentra alterado en la NDI congénita^{58,59}. En comparación, el receptor V_1 , que causa vasoconstricción y aumento de la liberación de las prostaglandinas, funciona correctamente en esta patología⁵⁸.

Se ha descrito una segunda forma de DI nefrogénica hereditaria autosómica recesiva, que aclara aún más nuestro conocimiento sobre el mecanismo de acción de la ADH. En esta patología, el receptor V_2 y las respuestas vasodilatadora y de coagulación a la ADH están intactas. El defecto asienta en los genes de los canales de agua de la acuaporina 2^{60,61}. Estos canales normalmente se almacenan en el citosol; bajo la influencia de la ADH se desplazan y se fusionan con la membrana luminal, permitiendo que el agua se reabsorba a favor de un gradiente de concentración^{62,63}. Las mutaciones pueden alterar

Tabla 24-3. Causas de diabetes insípida nefrogénica

| |
|--|
| Congénita |
| Hipercalcemia |
| Hipocalcemia |
| Fármacos |
| 1. Litio |
| 2. Demeclociclina |
| 3. Estreptozotocina |
| Síndrome de Sjögren |
| Amiloidosis |
| Diuresis osmótica: glucosa, manitol, urea |
| Diuréticos de asa |
| Insuficiencia renal aguda y crónica |
| Anemia de células falciformes |
| Embarazo |
| Ifosfamida |
| Sobredosis de propoxifeno |
| Metoxifluorano |

el desplazamiento de los canales de agua, que no se fusionan con la membrana luminal, o disminuir la función de los canales^{60,61}.

Las principales causas de NDI adquirida suficientemente graves para producir poliuria en adultos son la *toxicidad* por litio, la *hipercalcemia* y la *diuresis osmótica* asociada a la diabetes mellitus no controlada. La poliuria es un problema frecuente con el tratamiento con litio, aparece de forma temprana, a las 8-12 semanas y en aproximadamente el 20% de los pacientes⁶⁴⁻⁶⁶ *. Además, en otro 30% de los casos se produce una alteración subclínica de la capacidad de concentrar la orina. Este defecto, aunque generalmente reversible, puede resultar permanente tras el uso prolongado del fármaco^{64,66}.

El litio parece actuar acumulándose en las células de los túbulos colectores, tras penetrar en ellas a través de los canales de Na⁺ de la membrana luminal (véase Fig. 5-2)⁶⁷. Después interfiere con la capacidad de la ADH para incrementar la permeabilidad al agua. No se conoce completamente cómo se produce esto, pero pueden afectarse varios mecanismos diferentes: el descenso de la estimulación de la adenilciclasa (mediado en parte por el incremento de actividad de G₁, la proteína reguladora guanina inhibitoria que reduce la actividad de la adenilciclasa)⁶⁸, la reducción de la densidad de receptores de ADH⁶⁹ y el defecto de AMP poscíclico que puede estar mediado por el descenso de la regulación de la acuaporina 2⁷⁰.

Con el uso de demeclociclina, un derivado de las tetraciclinas, se produce una resistencia a la ADH más predecible⁷¹. La duración de la administración de este fármaco habitualmente es demasiado breve para que la poliuria constituya un problema grave. Sin embargo, el aumento de la excreción de agua libre inducida por la demeclociclina ha propiciado su uso en pacientes seleccionados con hiponatremia refractaria (véase Cap. 23)⁷².

Hipercalcemia e hipocalemia. La hipercalcemia e hipocalemia producen una forma de NDI generalmente reversible en 1-12 semanas tras la corrección del desequilibrio electrolítico⁷³⁻⁷⁵. En la *hipercalcemia*, el defecto de concentración puede manifestarse clínicamente cuando la concentración plasmática de Ca²⁺ supera los 11 mg/dl⁷⁴. Inicialmente se sugería que el depósito de calcio en la médula con daño tubulointerstitial secundario podría desempeñar un importante papel⁷⁶. Los estudios más recientes sugieren un papel importante de la alteración en la regulación de la acuaporina²⁷⁷ y en la activación del receptor normal calcio-sensible mediante la elevación de la concentración del calcio plasmático⁷⁸.

- Los receptores calcio-sensibles se expresan en la membrana *basolateral* de la rama gruesa del asa de Henle. La activación de dichos receptores por el calcio reduce las reabsorciones de cloruro sódico y de calcio en la rama gruesa ascendente, un efecto que parece mediado por la generación de un metabolito P450 del ácido araquidónico (posiblemente 20-HETE), que entonces induce el cierre del canal luminal del potasio⁷⁹. La inhibición de la reabsorción del asa altera la generación de un gradiente osmótico medular, que es esencial para la concentración de la orina.

* Algunos pacientes presentan un discreto ascenso de la U_{osm} tras la administración de ADH, lo que sugiere que una leve alteración de la liberación de ADH también puede contribuir a la poliuria⁶⁴.

- Los receptores calcio-sensibles se expresan en la membrana luminal de las células del túbulo colector de la médula interna. La disminución de la reabsorción de calcio en el asa de Henle en la hipercalcemia causa un mayor aporte de calcio a los receptores calcio-sensibles y la unión a estos en el túbulo colector. La activación de estos receptores reduce el aumento de la permeabilidad al agua inducido por la hormona antidiurética⁸⁰.

El defecto de concentración que se observa en la hipocalcemia requiere un déficit de 300-400 meq, lo que correspondería a una concentración de K^+ inferior a 3 meq/L (véase Fig. 12-1)⁷⁵. La respuesta del túbulo colector a la ADH se encuentra disminuida por la hipocalcemia^{81,82}, un efecto que puede estar mediado en parte por la reducción de producción de AMP cíclico⁸³. La hipocalcemia también puede alterar la función contraccorriente al interferir en el transporte de NaCl en la rama gruesa ascendente^{84,85}.

La poliuria que se observa en estos desequilibrios electrolíticos se ha atribuido durante largo tiempo a defectos asociados en la capacidad de concentración. Sin embargo, la hipocalcemia y quizá la hipercalcemia también pueden estimular directamente el mecanismo de la sed⁸⁶⁻⁸⁸. Se desconoce cómo se produce esto.

Diuréticos osmóticos y no-osmóticos. El diurético osmótico potencia la pérdida urinaria de agua debido a la presencia de grandes cantidades de soluto no reabsorbido en la luz tubular⁸⁹. El aumento de la diuresis inducida por el exceso de solutos causa una disminución dilucional de la concentración de $(Na^+ + K^+)$ en la orina hasta niveles inferiores a los del plasma⁹⁰. A partir de la fórmula (24-3), esta *pérdida de agua en exceso de $(Na^+ + K^+)$* aumentará directamente la concentración plasmática de Na^+ , a menos que exista un aumento simultáneo del aporte de líquidos.

La diabetes mellitus no controlada con glucosuria es la causa más frecuente de diuresis osmótica, aunque también puede producirse un problema similar en los pacientes con alimentación rica en proteínas administrada por sonda (que causa la formación de urea a partir del metabolismo hepático de las proteínas) o tras la infusión prolongada de manitol hipertónico⁹⁰⁻⁹². La concentración plasmática de Na^+ es variable en la diabetes incontrolada, pues el efecto de la diuresis osmótica se contrarresta por la salida de agua de las células inducida por la hiperglucemia (véase Cap. 25)⁹³. Sin embargo, la hipernatremia no es frecuente una vez iniciado el tratamiento con insulina, pues el agua y la glucosa vuelven a penetrar en las células.

Los diuréticos de asa, como furosemida y bumetanida, alteran la concentración urinaria mediante la inhibición de la reabsorción de NaCl en la rama ascendente gruesa. En cambio, estos fármacos son de corta duración, y las pérdidas de agua pueden reemplazarse por el aporte oral. Como consecuencia, la hipernatremia es un efecto inusual del tratamiento diurético.

Otros. La incapacidad de concentrar la orina al máximo es un hallazgo precoz en la mayoría de los tipos de insuficiencia renal. Varios factores contribuyen a este problema, incluyendo la diuresis osmótica que resulta del aumento de la excreción de solutos en el resto de las nefronas funcionantes^{94,95}, el descenso de la respuesta tubular a la ADH⁹⁶ y la interferencia con el mecanismo de contrarregulación en las patologías que afectan a

la médula renal, como la pielonefritis crónica y la nefropatía por abuso de analgésicos⁹⁷. El efecto resultante es que, a medida que progresa el fracaso renal, disminuye la U_{\max} , haciendo que la orina sea isoosmótica o ligeramente hipoosmótica con respecto al plasma⁹⁸. En cambio, *el grado de poliuria generalmente se limita al reducir la masa renal funcionando*. Una alteración mayor de la concentración de la orina (U_{\max} menor de 150 mosmol/kg) con poliuria significativa puede producirse de forma transitoria tras la resolución de la obstrucción del tracto urinario, pero esto es un evento excepcional⁹⁹.

La disminución de la capacidad de concentración es un hallazgo temprano y constante en los pacientes con anemia de células falciformes^{100,101}. La baja presión parcial de oxígeno y la elevada osmolalidad de la médula renal favorecen la precipitación de las células en los vasos rectos, alterando, por lo tanto, la función contracorriente¹⁰². El resultado es que, a la edad de 10 años, la U_{\max} es de sólo 400-500 mosmol/kg, menos de la mitad del valor normal^{103,104}. Estas alteraciones son tardías y menos graves en pacientes con rasgo falciforme o hemoglobina SC¹⁰⁰. Las transfusiones con hemoglobina A inicialmente pueden revertir el defecto de concentración, probablemente restaurando el flujo en los vasos rectos^{103,104}. Sin embargo, esta respuesta beneficiosa se pierde a los 15 años, cuando la isquemia crónica medular ha provocado fibrosis intersticial y atrofia tubular irreversibles.

En raras ocasiones, la amiloidosis¹⁰⁵ y el síndrome de Sjögren¹⁰⁶ se asocian con NDI y poliuria. Las biopsias muestran depósitos amiloides e infiltración linfocitaria, respectivamente, alrededor de los túbulos colectores. Estos cambios probablemente alteran la función tubular y son los responsables del defecto de concentración.

Otra causa de NDI es el fármaco quimioterápico ifosfamida, una potente toxina tubular¹⁰⁷. Con este fármaco son frecuentes la lesión proximal y distal de la nefrona. Así, además de la disminución de la capacidad de concentración, pueden verse una o más alteraciones tubulares: acidosis renal tubular tipo 1 o tipo 2, pérdida de fosfatos e hipofosfatemia (posiblemente causa de raquitismo en los niños), glucosuria renal y aminoaciduria. Otros dos fármacos que se asocian de manera infrecuente con NDI son cidofovir y foscarnet, que se emplean como tratamiento de la infección por citomegalovirus en los pacientes infectados por VIH^{108,109}.

Por último, se ha descrito una forma inusual de NDI y poliuria en mujeres seleccionadas durante la segunda mitad del embarazo^{110,111}. El embarazo normal se asocia con niveles circulantes de vasopresinasa elevados (probablemente liberada desde la placenta), que causan la degradación rápida de la ADH exógena o endógena¹¹². En la gran mayoría de los pacientes, este cambio carece de importancia clínica y resulta asintomático. Las mujeres que desarrollan poliuria pueden presentar mayor actividad de la vasopresinasa o, posiblemente, NDI central subclínica o quizá congénita que se pone de manifiesto durante el embarazo. Aunque estas pacientes son resistentes a la vasopresina, pueden controlar la poliuria mediante la administración de dDAVP, que resulta resistente a la vasopresinasa, quizá debido a su diferente extremo N-terminal^{111,112}. La poliuria es transitoria en todas estas pacientes, y se resuelve de forma espontánea pocas semanas después del parto.

Poliuria en la diabetes insípida. Varios factores contribuyen al grado de poliuria en la CDI y NDI, incluyendo la gravedad del defecto de concentración, la tasa de excreción

de solutos, y la situación de volumen del paciente. La interrelación entre la U_{\max} y la excreción de solutos se puede ilustrar con los siguientes ejemplos. Suponiendo una tasa diaria de excreción de solutos de 750 mosmol (compuesta en su mayoría de sales de Na^+ y K^+ y de urea), si la U_{\max} es de 300 mosmol/kg (similar a la P_{osm}), la diuresis mínima será de 2,5 L/día ($750 \text{ mosmol/día} \div 300 \text{ mosmol/kg} = 2,5 \text{ L/día}$). En comparación, la diuresis mínima superará los 7,5 L/día si la U_{\max} es de 100 mosmol/kg o menor. En general, tal defecto de concentración sólo se observa en la CDI completa, NDI congénita, nefrotoxicidad por litio u ocasionalmente en pacientes con hipercalcemia. La mayoría de casos de NDI adquirida se asocian con U_{\max} superior a 300 mosmol/kg. En este caso, el síntoma principal es la nocturia, pues la orina normalmente se concentra más durante la noche, cuando no hay aporte de líquidos.

Cuando la U_{\max} es relativamente fija, como en la diabetes insípida, la *tasa de excreción de solutos* constituye el principal determinante del volumen urinario*. Si, por ejemplo, la U_{osm} es de 100 mosmol/kg, entonces el volumen urinario al día será de 8 litros si se excretan 800 mosmol, pero sólo de 4 litros si se excretan 400 mosmol. Esto posee gran importancia terapéutica, pues una dieta baja en sodio y proteínas puede limitar el grado de poliuria al disminuir la excreción de solutos.

La depleción del volumen circulante eficaz también puede limitar el volumen urinario. La reabsorción de agua en el túbulo colector está disminuida en la diabetes insípida, por lo que la diuresis en esta patología se relaciona directamente con el volumen de agua que se aporta a dicho segmento. El riñón responde a la depleción de volumen en parte disminuyendo la tasa de filtración glomerular e incrementando la reabsorción proximal de Na^+ y agua (véase Cap. 8)¹¹³. Como resultado, disminuyen el aporte distal y, como consecuencia, el volumen urinario.

Este efecto de la hipovolemia constituye el fundamento para el empleo de diuréticos y dieta baja en sodio como tratamiento de CDI o NDI (véase «Tratamiento», más adelante). También explica por qué el déficit de cortisol que se asocia a la disminución de la presión arterial, el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal¹¹⁴ y aumenta la liberación de ADH desde los núcleos paraventriculares (véase pág. 710), limita la diuresis en la diabetes insípida. De este modo, los pacientes con insuficiencia hipofisaria anterior y posterior simultáneas pueden no presentar inicialmente poliuria. Sin embargo, la CDI subyacente se pondrá de manifiesto y aparecerá la poliuria cuando se reemplace el cortisol deficitario¹¹⁵.

Disfunción hipotalámica

La hipernatremia crónica en un paciente alerta con acceso al agua indica enfermedad hipotalámica con afectación del mecanismo de la sed. Se han descrito dos síndromes ligeramente diferentes que suelen ser debidos a tumores, enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis y patologías vasculares^{7,9}. En el primer síndrome, existe una

* Esto contrasta con los sujetos normales, en los que el principal factor determinante del volumen urinario es el aporte de agua mediante su efecto sobre la secreción de ADH y, como consecuencia, sobre la U_{osm} .

alteración de la sed con o sin CDI concomitante^{9,10,116,117}. En general el *aporte forzado de agua* es suficiente para devolver la concentración plasmática de Na⁺ a la normalidad, aunque la CDI parcial, si existe también ha de tratarse (véase más adelante).

En otros pacientes hipodípicos, la carga de agua es ineficaz para disminuir la concentración plasmática de Na⁺, pues el agua administrada se excreta por la orina¹¹⁸⁻¹¹⁹. Esta respuesta diurética al agua, probablemente mediada por la inhibición de la secreción de ADH, sugiere en un principio que los osmorreceptores hipotalámicos se reajustarán para reconocer la concentración elevada de Na⁺ como normal. Este síndrome se denomina *hipernatremia esencial*.

Aunque infrecuente, la hipernatremia esencial proporciona la oportunidad clínicamente interesante de estudiar los efectos independientes de la osmolalidad y el volumen de la secreción de ADH. Si el osmostato se ha reajustado hacia abajo, sus características son similares a las del osmostato normal:

- Inhibición de la liberación de ADH y de la excreción de orina diluida tras una sobrecarga de agua.
- Estimulación de la liberación de ADH y de la excreción de orina concentrada tras la restricción de agua.
- Mantenimiento de una nueva concentración plasmática de Na⁺ «normal», dentro de ciertos límites ($\pm 1\%-2\%$).

Los pacientes con hipernatremia esencial cumplen los dos primeros criterios, pero habitualmente presentan amplias variaciones de la concentración plasmática de Na⁺, que oscila entre 150 y 180 mEq/L¹¹⁸⁻¹²¹.

Estos últimos hallazgos sugieren que *los osmorreceptores son relativamente insensibles en lugar de encontrarse reajustados a un nivel más elevado*. La respuesta apropiada a las variaciones del aporte de agua en este caso debería estar mediada por los receptores de volumen, en lugar de reflejar una función del osmorreceptor intacta. Por ejemplo, la carga de agua aumenta el volumen circulante eficaz, que podría inhibir la secreción de ADH y permitir la excreción del exceso de agua. Por el contrario, la restricción de agua disminuye el volumen, que podría aumentar la secreción de ADH.

Para demostrar esta hipótesis, se puede administrar salino hipertónico. Esto aumenta tanto la P_{osm} como el volumen, estimulando e inhibiendo, respectivamente, la liberación de ADH. En un sujeto normal, predomina el efecto osmótico, lo que causa la secreción de ADH y el incremento de la U_{osm} ^{7,122}. En cambio, la U_{osm} disminuye de manera típica en los pacientes con hipernatremia esencial, lo que indica una reducción de la liberación de ADH a pesar del aumento de la P_{osm} (Fig. 24-3).

Estos hallazgos sugieren que la hipernatremia esencial corresponde a una lesión selectiva de los osmorreceptores, causando hipodipsia, hipernatremia y liberación de ADH mediada por el volumen^{7,119,121}. Esta hipótesis se ha confirmado directamente al menos en un paciente con aumento normal de los niveles de ADH al inducir hipotensión pero apenas cambios al elevar la P_{osm} ¹²¹. La respuesta normal al volumen demuestra de nuevo que las células de los osmorreceptores son distintas de las células productoras de hormonas.

La hipernatremia debida al verdadero reajuste del osmostato se ha documentado sólo en las situaciones de exceso *primario de mineralocorticoides* como el hiperaldosteronismo primario⁷. La ligera hipovolemia crónica inducida por el efecto mineralocorticoide retrasa la secreción de ADH. Esto eleva el umbral osmótico para la liberación de ADH en unos 5-10 mosmol/kg (véase Fig. 6-10). Como consecuencia, en esta enfermedad la concentración plasmática de Na⁺ normal se encuentra ligeramente elevada, aproximadamente hasta 145 mEq/L. La osmorregulación normal puede reinstaurarse mediante la eliminación de la fuente de hormonas o disminuyendo el volumen circulante eficaz con diuréticos⁷.

Pérdida de agua en las células

La hipernatremia transitoria (en la que la concentración plasmática de Na⁺ puede ascender hasta 10-15 mEq/L) puede inducirse por esfuerzos importantes, como ejercicio o convulsiones^{123,124}. Se presume que este efecto se debe al incremento de la osmolalidad intracelular, que favorece la entrada de agua dentro de las células. La acidosis láctica también se produce en este caso, y la degradación del glucógeno en moléculas más pequeñas (como lactato) puede ser la responsable de la hiperosmolalidad celular¹²³. También puede observarse un efecto similar en algunos casos de rabdomiólisis¹²⁵.

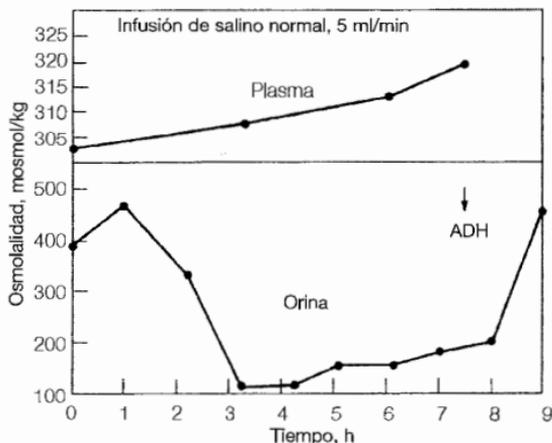


Figura 24-3. Respuesta a la infusión de salino en un paciente con hipernatremia esencial. Tras deshidratación por la noche, la infusión de aproximadamente 500 ml de salino causa dilución de la orina (la U_{osm} es de 102 mosmol/kg). La infusión continua de salino provoca una diuresis mantenida de agua a pesar de incremento de la osmolalidad del plasma (301 a 320 mosmol/kg). La capacidad de la ADH exógena para terminar la diuresis de agua sugiere que la liberación de ADH endógena se ha inhibido a pesar del aumento de la P_{osm} . (De DeRubertis FR, Michelis MF, Beck N, et al, J Clin Invest 50:97, 1971, utilizado con copyright de American Society for Clinical Investigation.)

Sobrecarga de sodio

Aunque la hipernatremia generalmente constituye un problema de pérdida de agua, también puede inducirse por la ingestión o infusión de soluciones hipertónicas de Na^+ . Este problema puede producirse en lactantes con alimentos ricos en Na^+ (de forma accidental o a propósito) o NaHCO_3 ¹²⁶⁻¹²⁹, tras el uso de NaHCO_3 durante la resucitación cardio-pulmonar¹³⁰, o después de la ingestión masiva de sal, como tras la toma de eméticos o gárgaras salinas hipertónicas¹³¹. Por ejemplo, la administración inadvertida de una sola cucharada de NaCl a un recién nacido puede aumentar su concentración plasmática de Na^+ unos 70 mEq/L¹²⁷. Estos pacientes tienen sobrecarga de volumen y generalmente una concentración urinaria de Na^+ elevada, a diferencia de los bajos niveles observados en la hipovolemia secundaria a la pérdida de agua¹²⁹.

SÍNTOMAS

Los síntomas de la hipernatremia (hiperosmolalidad) son fundamentalmente neurológicos. Los más precoces son letargia, debilidad e irritabilidad, que luego progresan a movimientos anormales, convulsiones, coma y muerte, en los casos graves^{132,133}. Dicha sintomatología se relaciona menos con los niveles absolutos de concentración plasmática de Na^+ que con la salida del agua fuera de las células cerebrales a favor de un gradiente osmótico creado por el incremento de la P_{osm} eficaz (Fig. 24-4). Los estudios en animales de experimentación y en humanos muestran que el descenso del volumen cerebral causa la ruptura de las venas cerebrales, con hemorragias intracerebrales y subaracnoideas focales y disfunción neurológica que puede convertirse en irreversible^{126,133-136}. La punción lumbar puede mostrar sangre en el líquido cefalorraquídeo.

Una variación clínicamente significativa y aguda de agua requiere un gradiente osmolal de al menos 30-35 mosmol/kg entre el plasma y el cerebro^{137,138}.

Este gradiente, que deriva de estudios en animales, se correlaciona con los hallazgos en humanos. Por ejemplo, en los niños con hipernatremia aguda, es más probable que se produzcan convulsiones y daño neurológico potencialmente permanente cuando la concentración plasmática de Na^+ supera los 158 mEq/L¹³⁵. Esta elevación de 17 mEq/L por encima de lo normal representa, si se incluye el anión que acompaña al Na^+ , aproximadamente 34 mosmol/kg de incremento de la P_{osm} . Sin embargo, hay amplia variedad entre los pacientes en la probabilidad de disfunción neurológica irreversible.

Por ejemplo, algunos lactantes se han recuperado aparentemente de elevaciones agudas de la concentración plasmática de Na^+ por encima de 200 mEq/L¹²⁹.

Adaptación osmótica

La deshidratación cerebral inducida por la hipernatremia es transitoria. En varias horas, el cerebro comienza a adaptarse al estado hiperosmolal con un aumento de la osmolalidad celular cerebral, causando el desplazamiento de agua hacia el cerebro y el regreso

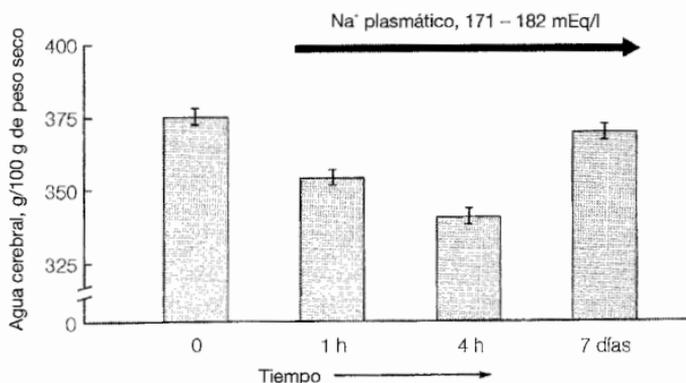


Figura 24-4. Efecto de hipernatremia sostenida sobre el contenido cerebral de agua en conejos. El agua cerebral se reduce significativamente en 1-4 horas, pero retorna a la normalidad en una semana. No se han tomado datos entre las 4 horas y la primera semana. (De Pollock AS, Arieff AI, *Am J Physiol* 239:F195, 1980, con autorización.)

del volumen cerebral a la normalidad (Fig. 24-4)¹³⁹⁻¹⁴¹. Se han implicado dos factores en esta respuesta protectora inicial:

- Primero, la contracción cerebral inducida por la hipernatremia disminuye la presión hidráulica del líquido intersticial cerebral, creando un gradiente a favor del desplazamiento de fluido desde el líquido cefalorraquídeo hacia el cerebro deshidratado, lo que aumenta, por lo tanto, el volumen intersticial¹⁴²⁻¹⁴⁴.
- Segundo, las células captan Na^+ , K^+ , Cl^- y solutos orgánicos, lo que provoca la elevación de la osmolalidad celular que desplaza el agua hacia las células, y regresa por tanto el volumen celular a la normalidad^{139,142}.

Cambios similares, pero en sentido opuesto, se producen en la hipernatremia (véase página 699).

Si la captación de Na^+ y K^+ fuera la única adaptación celular, la elevación asociada de la concentración de cationes celulares produciría efectos deletéreos sobre la actividad de las proteínas celulares¹⁴⁵. Esto se reduce mediante la acumulación de solutos orgánicos denominados osmólitos, que no interfieren en la función de las proteínas cuando aumenta su concentración¹⁴⁵. Dentro del cerebro de los animales, la respuesta osmólitica a la hipernatremia parece estar constituida por el aumento de los aminoácidos glutamina y glutamato e inositol^{146,147}, que corresponden aproximadamente al 35% del aumento de los osmoles celulares cerebrales¹⁴⁷.

La acumulación de inositol está fundamentalmente mediada por la absorción del líquido extracelular mediante el aumento del número de transportadores de inositol en la membrana celular^{139,148}. No está claro si el aumento de la absorción o la liberación intracelular a partir de las proteínas celulares son las responsables de la acumulación de glutamina o glutamato. La necesidad de síntesis de nuevos transportadores explica

porqué la absorción de osmolitos se produce más lentamente que la captación de cationes, pues probablemente ésta última está mediada por la activación de los canales quiescentes de la membrana celular¹³⁹.

Un estudio de un lactante con una concentración inicial de sodio en plasma de 195 mEq/L confirma la aplicabilidad general de estas observaciones a humanos¹⁴⁹. Se estudió al paciente al comienzo con resonancia magnética el día 4, cuando la concentración plasmática de Na^+ ya había disminuido a 156 mEq/L. En este momento, existía un aumento de 17 mosmol/kg en la concentración cerebral de osmolitos, debido a la acumulación de inositol. El exceso de concentración cerebral de osmolitos disminuyó a 6 mosmol/kg el día 7 y era normal cerca del día 36.

Una cuestión que permanece sin resolver en el proceso de adaptación osmótica en la hipernatremia es cómo las alteraciones de la osmolalidad son percibidas por las células y provocan luego las variaciones deseables en el equilibrio de solutos. Existen pruebas de que la hiperosmolalidad, quizá mediante el estrés sobre el citoesqueleto, activa una proteínaquinasa específica al disminuir el volumen celular¹⁵⁰. Esta quinasa, a través de la fosforilación de las proteínas, puede activar los transportadores, como el cotransportador sodio-inositol, que promueve la captación de solutos por las células.

Consecuencias clínicas. La casi total normalización del contenido cerebral de agua tiene dos importantes consecuencias clínicas. En primer lugar, los pacientes con hipernatremia *crónica* pueden encontrarse relativamente asintomáticos, a pesar de concentraciones plasmáticas de Na^+ hasta de 170-180 mEq/L¹⁵¹. De este modo, la gravedad de los síntomas neurológicos se relaciona con el grado, y de forma más importante, con el *ritmo de aumento de la P_{osm} eficaz*. Los síntomas parecen relacionarse fundamentalmente con la deshidratación cerebral, que es mayor en la hipernatremia aguda. En segundo lugar, la corrección excesivamente rápida de la hipernatremia crónica puede causar que el agua cerebral, ahora normal, se incremente por encima de los valores normales, causando *edema cerebral* y posible deterioro neurológico (véase «Tratamiento», más adelante).

Otros hallazgos

La enfermedad neurológica subyacente precede frecuentemente al comienzo de la hipernatremia, y puede resultar difícil precisar si las alteraciones neurológicas son, de hecho, debidas al incremento de la concentración plasmática de Na^+ . Por ejemplo, los pacientes con CDI, hipodipsia primaria e hipernatremia esencial tienen lesiones hipotálamicas que pueden ser secundarias a tumores. También los pacientes con alteración del estado mental debido a demencia o enfermedad cerebrovascular están especialmente predispuestos a desarrollar hipernatremia por su menor acceso al agua¹³. El papel relativo de la hiperosmolalidad o de la enfermedad subyacente puede evaluarse de modo más preciso tras el restablecimiento de la concentración plasmática normal de Na^+ .

Además de las alteraciones neurológicas, los pacientes hipernatremicos pueden mostrar signos de expansión o depleción de volumen, según el mecanismo de la enfermedad subyacente. Los pacientes con sobrecarga de Na^+ pueden presentar edema peri-

férico y/o pulmonar; por el contrario, los pacientes con diuresis osmótica o infecciones enterales (con pérdida de Na^+ y agua) pueden presentar una intensa depleción de volumen extracelular que se manifiesta como presión venosa yugular menor de 5 cm H_2O , deshidratación cutánea e hipotensión postural. Estos hallazgos son de aparición tardía cuando sólo se pierde agua (como en la diabetes insípida o tras pérdidas insensibles no reemplazadas), pues aproximadamente dos tercios del déficit de agua proviene de las células. La concentración plasmática de Na^+ habitualmente supera los 160-165 mEq/L en estos casos antes de que se detecten signos de hipovolemia.

Como se indicó previamente, en cualquier forma de diabetes insípida es infrecuente la hipernatremia debido a la eficacia del mecanismo de la sed. Estos pacientes presentan poliuria, nocturia y polidipsia en lugar de síntomas de hiperosmolalidad. La mayoría de los sujetos normales producen orina concentrada sólo durante el sueño nocturno, pues no toman agua en este periodo. Como consecuencia, la nocturia puede ser el único síntoma en los pacientes con defectos leves o moderados de la capacidad de concentración, como ocurre, por ejemplo, en la insuficiencia renal moderada. La diabetes insípida parcial subyacente generalmente no se pone de manifiesto durante el día, pues no se necesita el efecto máximo de la ADH.

Por razones que aún no están del todo claras, los pacientes con diabetes insípida central a menudo tienen predilección por el agua helada para satisfacer la sed¹⁵². Es posible que se deba a la activación de un receptor orofaríngeo sensible al frío, pues el chupar trocitos de hielo pueden disminuir de forma brusca los niveles de ADH en sujetos normales (una respuesta que no se observa con la exposición a agua a 25 °C o a salino hipertónico)¹⁵².

Los pacientes con poliuria crónica no tratada también pueden desarrollar dilatación funcional de la vejiga, hidrouréter e hidronefrosis debida a la supresión voluntaria de la micción en un intento de disminuir la frecuencia de la misma. Esto puede provocar un incremento significativo de la capacidad de la vejiga tal que el paciente pueda orinar hasta 1.000 ml de una vez.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hipernatremia y la poliuria se estudian en esta sección dado que las situaciones de poliuria, si se acompañan de disminución de la sed, pueden elevar la concentración plasmática de Na^+ .

Hipernatremia

La hipernatremia generalmente se produce en adultos con alteración del estado mental o en lactantes, puesto que en estos casos la sed suele estar alterada. Por otro lado, se acepta que un paciente despierto, alerta, con hipernatremia tiene una lesión del hipotálamo que afecta al centro de la sed. Aunque la historia puede ser útil (posiblemente poliuria, polidipsia, diabetes mellitus), las alteraciones neurológicas secundarias a la hiperosmolalidad o a la enfermedad cerebral subyacente limitan con frecuencia la infor-

mación que puede obtenerse en el comienzo de la enfermedad. En este caso es de especial utilidad la medida de la U_{osm} .

Para comprender el significado de este dato, es necesario revisar la respuesta de un sujeto normal a la hipernatremia inducida por restricción de agua o por la administración de salino hipertónico. Cuando la P_{osm} aumenta, se estimula la liberación de ADH (Fig. 24-5), lo que causa un incremento de la reabsorción renal de agua y un ascenso de la U_{osm} hasta un valor máximo de 800-1.400 mosmol/kg (gravedad específica equivalente de 1.023-1.035). Este límite corresponde al efecto máximo de la ADH sobre el riñón y se alcanza cuando la P_{osm} es de 285-295 mosmol/kg. En este caso, la administración de ADH exógena no causará un mayor incremento de la U_{osm} ²³.

Los pacientes con hipernatremia (concentración plasmática de Na^+ superior a 150 mEq/L) ya tienen una P_{osm} superior a 295 mosmol/kg, el nivel al que la orina debe concentrarse al máximo. Así, se pueden obtener dos conclusiones de la U_{osm} en este caso:

- Existe al menos un defecto parcial de la liberación de ADH o de sus efectos si la U_{osm} es menor de 800 mosmol/kg.
- La ADH exógena (5 unidades de vasopresina acuosa de forma subcutánea o 10 μ g de dDAVP por inhalación nasal) sólo aumentará la U_{osm} si la secreción endógena está alterada, como en la CDI²³.

Estas respuestas pueden emplearse para evaluar al paciente hipernatrémico (Tabla 24-4):

- La capacidad de concentración será normal en los sujetos con sobrecarga de Na^+ , aumento de las pérdidas insensibles e hipodipsia primaria sin CDI. En estas situa-

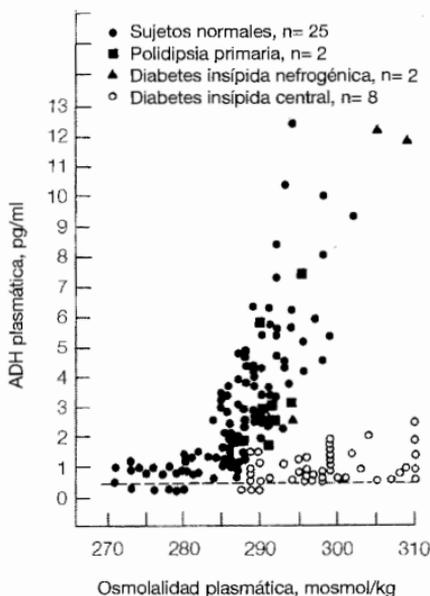


Figura 24-5. Relación entre los niveles plasmáticos de ADH y la osmolalidad plasmática en sujetos normales y pacientes con poliuria de diversas etiologías. La secreción de ADH se reduce sólo en la diabetes insípida central. (De Robertson GL, Mahr EA, Atkar S, Sinka T, J Clin Invest 52:2340, 1973, con copyright de American Society for Clinical Investigation.)

ciones, la U_{osm} superará los 800 mosmol/kg si no existe ninguna alteración de la concentración, y la vasopresina resultará ineficaz. La concentración urinaria de Na^+ suele ser inferior a 25 mEq/L cuando la hipernatremia se debe a pérdidas de agua pero, a menudo, supera los 100 mEq/L cuando la hipernatremia se debe a sobrecarga de Na^+ ¹²⁹. Tanto la orina concentrada como el aumento de la tasa de excreción de Na^+ contribuyen a la elevada concentración urinaria de Na^+ , en este caso.

- Si la orina es hipoosmótica con respecto al plasma (U_{osm} menor de 300 mosmol/kg, gravedad específica inferior a 1.010), existen CDI o NDI graves. Estas patologías se pueden diferenciar mediante la administración de ADH, que aumenta al menos un 50% la U_{osm} y produce un descenso significativo del volumen urinario en CDI, pero que apenas causa efecto en la NDI (véase más adelante)²³.
- Muchos pacientes se encuentran en un área intermedia, oscilando la U_{osm} entre 300 y 800 mosmol/kg (gravedad específica de 1.010-1.023). Esto puede reflejar depleción de volumen en la CDI grave, CDI parcial, NDI parcial o diuresis osmótica. La ADH exógena sólo es eficaz en las dos primeras patologías, aumentando la U_{osm} al menos en 60 mosmol/kg y, con frecuencia, mucho más²³.

Es necesario considerar dos factores cuando se evalúa la U_{osm} en pacientes con hipernatremia: (1) el efecto de la depleción paralela de volumen, y (2) la utilidad clínica frecuentemente limitada del hallazgo de valores en el área intermedia. La depleción de volumen puede aumentar la U_{osm} en la CDI grave hasta 400 mosmol/kg o incluso más^{113,153}. En este caso la capacidad de concentración de la orina se relaciona con dos factores: la nefrona distal, en especial el túbulo colector medular interno, tiene cierta permeabilidad al agua incluso en ausencia de ADH¹⁵⁴, y la combinación formada por la disminución de la tasa de filtración glomerular y el aumento de la reabsorción inducido por la hipovolemia pueden disminuir significativamente el aporte distal

Tabla 24-4. Osmolalidad urinaria y respuesta a la ADH en pacientes con hipernatremia

| Osmolalidad urinaria | Respuesta a la vasopresina |
|---|----------------------------|
| Inferior a 300 mosmol/kg | |
| CDI | + |
| NDI | - |
| 300 a 800 mosmol/kg | |
| Depleción de volumen en CDI | + |
| CDI parcial | + |
| NDI parcial | - |
| Diuresis osmótica | - |
| Superior a 800 mosmol/kg | |
| Pérdidas insensibles o gastrointestinales de agua | - |
| Hipodipsia primaria | - |
| Sobrecarga de Na^+ | - |
| Variable | |
| Hipernatremia esencial | Variable |

de agua. Puesto que el aporte es tan pequeño, la reabsorción de incluso una pequeña cantidad de agua en la médula interna puede aumentar sustancialmente la U_{osm} y disminuir el volumen urinario. Este efecto es más importante en pacientes con CDI parcial, pues la depleción de volumen puede incrementar la liberación de ADH (aunque en menor grado que en sujetos normales) (véase Fig. 24-5). Esto proporciona un mecanismo adicional para el aumento de la U_{osm} y la disminución del volumen urinario, posiblemente poniendo de manifiesto la poliuria subyacente. Estas alteraciones se revierten con la repleción de volumen.

Muchos individuos con hipernatremia presentan una leve disminución de la capacidad de concentración (U_{max} entre 350 y 700 mosmol/kg). Se incluye en este grupo a los pacientes con enfermedad renal subyacente y las personas ancianas^{94,95,155}. Estos pacientes no son poliúricos, y la pérdida de esta orina levemente hiperosmótica no aumenta sustancialmente la concentración plasmática de Na^+ . Sin embargo, la capacidad del riñón para conservar el agua está alterada en este caso, una anomalía que puede desempeñar un papel añadido, en presencia de otras circunstancias, como las pérdidas insensibles no reemplazadas.

La U_{osm} en la hipernatremia esencial es variable y depende de la situación de hidratación: alta si existe restricción de agua, baja en la sobrecarga de agua. Debe sospecharse la presencia de este raro síndrome de disfunción del osmorreceptor selectivo en un paciente hipernatémico de forma persistente, que se encuentra alerta y al que le resulta relativamente ineficaz la administración de agua, sin disminución de la concentración plasmática de Na^+ .

Poliuria

La poliuria es un problema clínico relativamente común. Se define arbitrariamente como un volumen urinario superior a tres litros por día y debe distinguirse de la frecuencia urinaria, un síntoma mucho más frecuente, con diuresis múltiples de escasa cuantía con volumen urinario total normal.

El diagnóstico de este problema puede simplificarse si se consideran de forma separada la poliuria del paciente ingresado y del ambulatorio. El diagnóstico diferencial en los pacientes ambulatorios incluye las pérdidas *inapropiadas* de agua debido a CDI o NDI (en especial diabetes mellitus no controlada) y las pérdidas adecuadas de agua debido al aumento del aporte de agua (polidipsia primaria; véase Cap. 23) (Tabla 24-5)²³.

La historia clínica puede resultar útil para identificar la posible causa de la poliuria. Por ejemplo, NDI debida a litio o diabetes mellitus, y CDI debida a enfermedades neurológicas. La sarcoidosis puede causar las tres patologías asociadas a la diuresis acuosa: CDI o polidipsia primaria debida a la infiltración granulomatosa del hipotálamo y NDI debida a la hipercalcemia⁴⁶.

Existen otros indicios en la historia y los datos analíticos que pueden conducir al diagnóstico correcto.

- Los pacientes con CDI frecuentemente tienen predilección por agua fría o helada, un hallazgo que no se encuentra en otras enfermedades poliúricas¹⁵². Además, la

Tabla 24-5. Principales causas de poliuria

| | Apropiada | Inapropiada |
|--|--|--|
| Diuresis de agua ($U_{osm} < 250$ mosmol/kg) | Polidipsia primaria Infusión intravenosa de soluciones diluidas | Diabetes insípida central Diabetes insípida nefrogénica |
| Diuresis de solutos ($U_{osm} > 300$ mosmol/kg) | Sobrecarga salina Diuresis postobstructiva | Hiperglucemia Alimentación hiperproteica por sonda Nefropatía pierde-sal (rara) |

CDI comienza característicamente de forma abrupta, de modo que los pacientes pueden señalar la fecha exacta del comienzo de la enfermedad. Un comienzo más gradual sugiere NDI o polidipsia primaria.

- La poliuria grave con diuresis superiores a 4-5 L/día sólo se observa en la polidipsia primaria o en el defecto grave de concentración de la orina (U_{max} inferior a 200-250 mosmol/kg). En general, esto último ocurre en CDI, toxicidad por litio o NDI congénita. La poliuria intensa puede producirse, pero es inusual en las otras causas de NDI adquirida.
- La medida de la concentración plasmática de Na^+ puede ser útil en casos seleccionados. La polidipsia primaria es una enfermedad por exceso de agua, de forma que la concentración plasmática de Na^+ típicamente se encuentra por debajo del rango normal (135-140 mEq/L) y en algunos casos, con ingestión masiva de agua puede asociarse a hiponatremia verdadera^{23,156}. En comparación, la diabetes insípida es una patología con pérdida de agua, y la concentración plasmática de Na^+ suele encontrarse por encima del rango normal (140-145 mEq/L)²³. Aunque existe solapamiento entre las concentraciones plasmáticas de Na^+ en estas condiciones, un valor claramente alto o bajo puede señalar el diagnóstico correcto.

Prueba de la restricción de agua. El diagnóstico definitivo puede realizarse al inducir hiperosmolalidad mediante la restricción completa de agua, estimulando así la secreción endógena de ADH (Fig. 24-5) y el aumento de la U_{osm} ²³. El volumen urinario, U_{osm} , y el peso corporal se miden cada hora, y la P_{osm} y la concentración plasmática de Na^+ cada 2 horas. La restricción de agua continúa hasta que la U_{osm} alcanza una meseta (definida como menos de 30 mosmol/kg de incremento de la U_{osm} en dos muestras consecutivas horarias), o hasta que la P_{osm} alcance de 295 a 300 mosmol/kg*. A este último nivel, la concentración plasmática de ADH suele superar los 3-5 pg/ml (Fig. 24-5), que debería

* La medida precisa de la P_{osm} es una parte esencial de esta prueba. Se puede producir un posible error de 8 mosmol/kg si la muestra de sangre se almacena durante 1-4 horas una vez obtenida¹⁵⁸. En este caso, la actividad glucolítica persistente en los eritrocitos y leucocitos puede causar la producción de ácido láctico que se libera al plasma. Este problema puede evitarse mediante la congelación a 0°C o separando el plasma de las células entre 20 minutos.

causar el máximo efecto sobre el riñón en sujetos con función renal normal¹⁵⁷. En este momento se administra ADH exógena [10 µg de desmopresina (dDAVP) mediante inhalación nasal o 1-2 µg de forma subcutánea o intravenosa] y continúan las mediciones horarias. (La administración subcutánea de vasopresina acuosa es rara en la actualidad).

La interpretación de la prueba de la restricción de agua normalmente requiere que la desmopresina *no se administre* antes de que se establezca la U_{osm} o de que la P_{osm} haya alcanzado los 295 mosmol/kg. Por debajo de este nivel, el efecto máximo de la ADH *endógena* puede no estar presente y una respuesta antidiurética a la desmopresina no es diagnóstica, pues aumentará la U_{osm} incluso en sujetos normales. Una excepción a esta regla es el paciente con sospecha de NDI (comienzo gradual de la poliuria en un paciente con tratamiento crónico con litio). En este caso, la simple administración de desmopresina sin restricción de agua puede ser suficiente para establecer el diagnóstico si el paciente muestra una leve o nula respuesta según los criterios descritos en la siguiente sección.

Los diferentes patrones de respuesta durante la prueba de restricción de agua se muestran en la Figura 24-6. En los sujetos normales, la orina se concentra al máximo, el volumen urinario disminuye a menos de 0,5 ml/min, y la administración de desmopresina carece de efecto. Los pacientes con CDI o NDI parcial o completa responden a la hiperosmolalidad inducida y a la desmopresina del mismo modo que ante la ADH endógena que se secreta como respuesta al desarrollo espontáneo de hipernatremia e hiperosmolalidad (Tabla 24-4). La concentración urinaria está alterada; por lo tanto, la osmolalidad urinaria no aumenta hasta los niveles observados en sujetos normales.

Una mayor respuesta positiva a la desmopresina se observa sólo en la CDI. La elevación de la osmolalidad urinaria oscila entre el 100% y el 800% en la CDI completa y el 15%-50% en la CDI parcial, normalmente hasta valores por encima de la osmolalidad plasmática^{23,159}. Este incremento de la concentración urinaria se asocia con una disminución equivalente de la diuresis.

Muchos pacientes con NDI son resistentes parciales pero no completos a la ADH. Como consecuencia, la administración de desmopresina (que produce una respuesta antidiurética suprafisiológica) puede causar una elevación moderada (hasta el 45%) de la osmolalidad urinaria^{23,159}. Aunque este valor es similar al observado en la CDI parcial, los valores absolutos son diferentes. Los pacientes con CDI parcial habitualmente tienen una osmolalidad urinaria de 300 mosmol/kg o más tras la restricción de agua, mientras que los pacientes con NDI sintomática tienen orina persistentemente diluida tras la restricción de agua con osmolalidad en aumento, pero por debajo de lo isoosmótico, tras la desmopresina. Como se indicó anteriormente, la historia también puede ser útil para distinguir estas patologías. La NDI es una causa rara de poliuria verdadera en adultos en ausencia de consumo de litio, hipercalcemia o daño tubular en pacientes con amiloidosis o síndrome de Sjögren.

Como se ilustra en la Figura 24-6, la U_{max} conseguida en la CDI (tras la vasopresina) y la polidipsia primaria es menor que la de los sujetos normales. En ambos casos, la secreción de ADH se reduce (en la polidipsia primaria debido a la sobrecarga crónica de agua). Asimismo, la superhidratación crónica de la polidipsia primaria parece disminuir la regulación de ADH, de forma que los niveles de ADH en respuesta a la elevación de

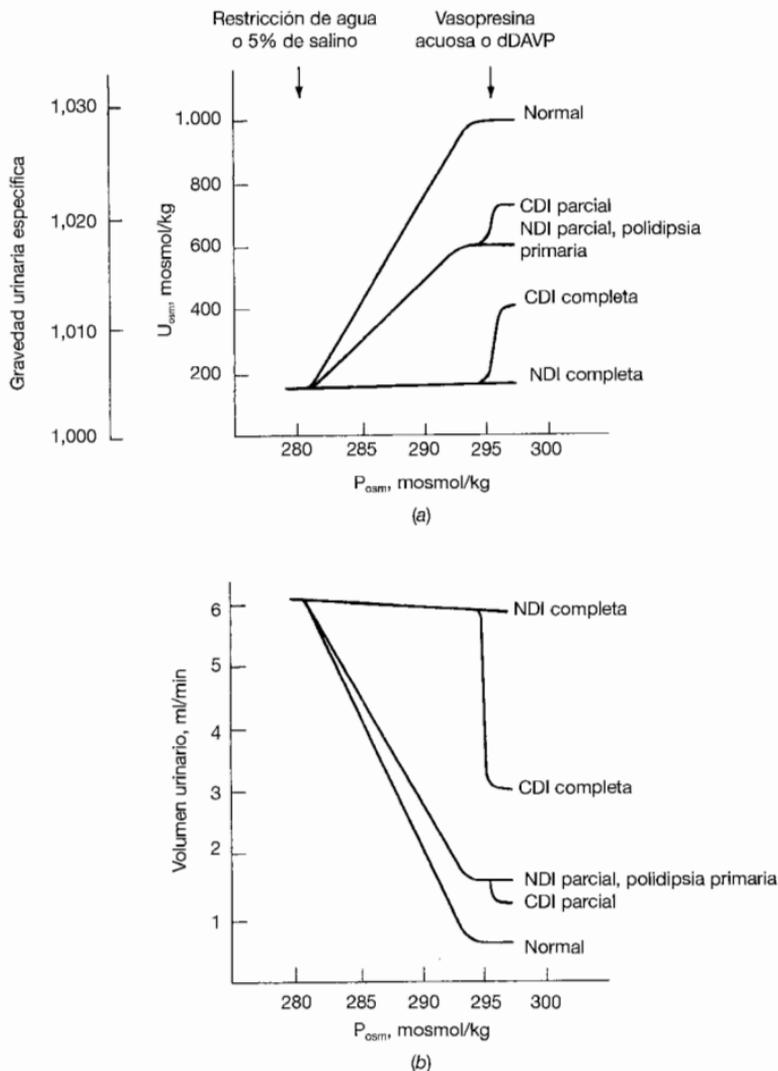


Figura 24-6. Efecto de la hiperosmolaridad inducida, bien mediante restricción de agua o bien por salino hipertónico, y de la ADH exógena (vasopresina) sobre (a) la osmolaridad urinaria, y (b) el volumen urinario en sujetos normales y en situaciones de poliuria. En sujetos normales, existe un efecto máximo sobre el riñón si la P_{osm} alcanza 285 a 295 mosmol/kg, lo que provoca una U_{osm} superior a 800 mosmol/kg y un volumen urinario inferior a 0,5 ml/min. La ADH exógena no causará ningún efecto. En los pacientes con diabetes insípida central completa (CDI) o diabetes insípida nefrogénica (NDI), la orina permanecerá hiposmótica con respecto al plasma con un volumen urinario aumentado. La ADH incrementará la U_{osm} y disminuirá el volumen urinario sólo en la CDI. Los pacientes con CDI parcial (o CDI completa con depleción de volumen) o NDI mostrarán una respuesta intermedia, y sólo los primeros responderán a la ADH. Dado que la polidipsia primaria puede inducir la aparición de una forma adquirida de NDI, dichas pruebas no pueden diferenciar esta patología de otras formas leves de NDI.

la osmolalidad plasmática se encuentran por debajo de lo normal¹⁶⁰. Dado que la ausencia de ADH modifica la acumulación de urea en el intersticio medular, la osmolalidad intersticial y, por lo tanto, la U_{\max} se encuentran disminuidas (véase pág. 127). Este defecto se corrige rápidamente con la administración crónica de desmopresina en CDI o la restricción de agua en la polidipsia primaria. Así, ambas patologías corresponden a *formas reversibles de NDI adquirida*.

La polidipsia primara puede diferenciarse de otras causas de NDI mediante la historia y los datos analíticos y, puesto que la secreción de ADH es normal (Fig. 24-5), de la CDI parcial por la ausencia de respuesta a la desmopresina.

Los pacientes sometidos a la prueba de la restricción de agua deben ser cuidadosamente monitorizados, pues pueden producirse complicaciones. En algunos pacientes con CDI, por ejemplo, la diuresis puede alcanzar los 700-800 ml/h. En este caso, puede producirse una depleción importante de volumen y *shock* vascular si se permite que se prolongue la restricción de agua más allá de los límites anteriormente citados (U_{osm} estable o P_{osm} de 295 mosmol/kg). En general, la pérdida de peso máxima no debe superar el 3%-5% del peso corporal. Una pérdida de 1-2,5 kg suele ser suficiente, requiriendo 4-12 horas de restricción de agua. Se requiere un periodo más prolongado en pacientes con polidipsia primaria, quienes pueden tener sobrecarga de agua al comienzo de la prueba. Dichos pacientes deben ser vigilados, pues pueden ingeniar métodos alternativos para ingerir agua, como beber agua de los floreros.

Se pueden obtener resultados similares a los de la prueba de restricción de agua al provocar la hiperosmolalidad con una infusión intravenosa de salino hipertónico: se denomina *test* de Hickey-Hare. Se infunde salino al 5% (concentración de Na^+ de 855 mEq/L) a ritmo de 0,05 ml/kg/min durante no más de dos horas, y se controla el volumen de orina y la U_{osm} ¹²². Este método se utiliza con menos frecuencia que la restricción de agua por el peligro de sobrecarga circulatoria. Sin embargo, esta prueba tiene la ventaja de ser más corta que la prueba de la restricción de agua, y puede ser útil en la hipernatremia esencial en particular, en la que el salino hipertónico puede producir disminución paradójica de la U_{osm} , pues la secreción de ADH está gobernada fundamentalmente por el volumen, no por la osmolalidad (Fig. 24-3).

Aunque la respuesta a la restricción de agua o al salino hipertónico constituye el diagnóstico estándar en los pacientes con poliuria, estas pruebas son indirectas, pues la U_{osm} se emplea como un índice de la secreción o del efecto de la ADH. La precisión de la prueba de la restricción de agua se evalúa directamente mediante la medida simultánea de los niveles plasmáticos de ADH¹⁵⁹. La prueba de la restricción de agua establece el diagnóstico correcto en el 80% de los pacientes, produciéndose el *principal error al intentar distinguir la CDI parcial de la polidipsia primaria*. Algunos pacientes con CDI parcial parecen tener un aumento de sensibilidad a la ADH¹⁶⁹, posiblemente por la regulación compensatoria de los receptores de la hormona¹⁶¹. Como consecuencia, son poliúricos con P_{osm} normal de 280-290 mosmol/kg cuando la secreción de ADH está disminuida, pero tienen una orina concentrada al máximo con P_{osm} de 295 mosmol/kg, cuando sus niveles de ADH son superiores pero todavía por debajo de lo normal. La administración de desmopresina no causará ningún efecto en este caso, y se establecerá el diagnóstico correcto de polidipsia primaria.

Es esencial distinguir la CDI parcial de la polidipsia primaria desde el punto de vista

terapéutico: la administración de desmopresina mejorará la poliuria y la polidipsia en CDI pero puede producir *hiponatremia potencialmente mortal* en la polidipsia primaria, pues el exceso de agua ahora no puede ser excretado. La medida de los niveles plasmáticos de ADH resulta menos fácil y de menor utilidad. Los valores normales indican polidipsia primaria¹⁵⁹, pero, como se indicó anteriormente, existe con frecuencia una disminución de la regulación de ADH en esta enfermedad, de forma que a menudo se observan valores por debajo de lo normal similares a los de la CDI parcial¹⁶⁰.

De este modo, cuando los resultados de la prueba de restricción de agua no son definitivos pueden emplearse los indicios clínicos descritos previamente (comienzo agudo o crónico, presencia de enfermedad psiquiátrica) para deducir el diagnóstico correcto. En los pacientes adecuados en los que la polidipsia primaria parece menos probable por su historia, es razonable realizar la prueba de desmopresina (véase «Tratamiento», más adelante). Los pacientes con CDI notarán mejoría inmediata de la poliuria y la polidipsia. El volumen urinario también disminuirá en la polidipsia primaria, pero la estimulación de la sed persistirá y el exceso de agua administrado puede quedar retenido. Como consecuencia, si la ingestión de agua es alta se requiere la vigilancia cuidadosa de la concentración plasmática de Na^+ .

Otro posible error en la prueba de restricción de agua se produce con la poliuria del embarazo. Como se indicó previamente, esta patología, que se ha denominado diabetes insípida gestacional, se debe característicamente a la liberación de vasopresinas por la placenta^{110,111}. En este caso, la paciente será resistente a la vasopresina acuosa (sugiriendo erróneamente NDI), pero responderá a la desmopresina¹¹².

Poliuria en pacientes hospitalizados. El estudio de la poliuria es diferente cuando se desarrolla dentro del hospital. En este caso, el incremento del volumen urinario suele reflejar una *diuresis de solutos (u osmótica)* debido a la administración de grandes cantidades de soluciones salinas, el uso de alimentación enteral rica en proteínas e hipertónicas⁵¹ o la mejoría tras una obstrucción del tracto urinario^{162,163}. Resulta útil evaluar a dichos pacientes tratando de contestar a dos preguntas (Tabla 24-5):

- ¿Refleja la poliuria una diuresis de solutos o de agua?
- La diuresis ¿es apropiada o inapropiada?

El transporte de agua en el riñón se produce por dos mecanismos pasivos: acompaña al ClNa reabsorbido en el túbulo proximal y el asa de Henle, y, en presencia de ADH, se reabsorbe a favor de un gradiente osmótico en los túbulos colectores (véase Cap. 4). Así, la poliuria, que representa un aumento de la excreción de agua, puede producirse durante una diuresis sólo de solutos, cuando se reduce la reabsorción de NaCl , o durante la diuresis de agua pura debida a la disminución de la actividad de ADH.

Si la poliuria se define arbitrariamente como la diuresis mayor de 3-4 l/día, la distinción entre la diuresis de solutos y la diuresis de agua se suele realizar gracias a la medición de U_{osm} . La U_{osm} inferior a 250 mosmol/kg suele indicar una diuresis de agua, y se someterá al paciente a una prueba de restricción de agua para diferenciar la diabetes insípida del aumento de ingestión de agua (incluyendo la administración de sueros intravenosos). Se produce una excepción a esta regla general cuando se administran gran-

des cantidades de salino al 0,45%. En este caso, existe diuresis de agua (debido al aumento de líquido) y diuresis de Na^+ , que se demuestra por la alta tasa de excreción de Na^+ .

Por otro lado, la orina isoosmótica o hiperosmótica (U_{osm} superior a 300 mosmol/kg) indica generalmente diuresis de solutos u osmótica. Aunque la CDI o NDI parciales pueden causar también una U_{osm} similar, un defecto tan moderado de concentración no causará poliuria intensa si la excreción de solutos es normal. El rango normal de excreción de solutos (compuesto principalmente por sales de Na^+ , K^+ y urea) con la dieta típica occidental es de 600-9.000 mosmol/día. Si la U_{max} es de 300 mosmol/kg, el volumen máximo urinario será sólo de 2-3 L/día (900 mosmol/día \div 300 mosmol/kg = 3 L/día). Un valor superior a este sólo puede conseguirse si se aumenta la excreción de solutos o si se reduce la U_{osm} .

En los pacientes con diuresis de solutos, puede excluirse la hiperglucemia o la dieta rica en proteínas mediante la historia y los datos analíticos. En casos dudosos, pueden emplearse los valores de concentración de Na^+ , glucosa y urea en orina para identificar los principales solutos excretados. Cuando el Na^+ es el principal soluto, la poliuria *casí siempre es apropiada*, inducida por la expansión de volumen secundaria a la administración de cantidades excesivas de salino o la liberación de la obstrucción urinaria bilateral.

Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener una diuresis superior a 10 L/día debido a la infusión inicial de 1-2 litros de salino seguidos de la administración de salino equivalente al volumen de la diuresis. Como consecuencia, el volumen urinario aumenta progresivamente, pues el paciente presenta expansión de volumen. De forma similar, la diuresis postobstructiva casi siempre es adecuada, correspondiendo a la excreción del líquido retenido durante el periodo de obstrucción^{162,163}. El tratamiento correcto en cualquiera de estos casos es la restricción del aporte de líquidos hasta cierto nivel, lo que permite que el paciente desarrolle un balance hídrico negativo. La poliuria cesará cuando se haya excretado el exceso de líquidos.

Una diuresis *inapropiada* de sodio es una causa mucho menos frecuente de poliuria y se sospecha si el paciente presenta hipotensión, deshidratación cutánea o alteración de la función renal. Aunque puede observarse la pérdida de Na^+ en la insuficiencia renal o en la rara enfermedad de las pérdidas cerebrales de sal, la poliuria es un síntoma inusual en estas patologías, pues la diuresis obligatoria generalmente es menor de 2 L/día¹⁶⁴. El riñón posee un importante mecanismo protector que evita mayores pérdidas de sales: la retroalimentación tubuloglomerular, que está mediada por las células de la mácula densa. Aunque este fenómeno aumenta el aporte de cloruro sódico a la mácula densa (debido al descenso de la reabsorción proximal y de asa), causa una constricción de la arteriola aferente y una disminución de la tasa de filtración glomerular, limitando así el grado de pérdida de cloruro sódico (véase Cap. 2).

Estas observaciones implican que cuando se produce una pérdida importante de sal, apropiada o inapropiada, debe existir una alteración de la retroalimentación tubuloglomerular. Esta puede adquirirse por expansión de volumen (que permite la pérdida apropiada de sal), la administración de diuréticos de asa (que evitan la detección del aumento de aporte de Cl^- al bloquear al cotransportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en la mem-

brana luminal de las células de la mácula densa) y la glucosuria en la diabetes mellitus (mediante un mecanismo desconocido)^{165,166}.

Un caso inusual en el que la pérdida inapropiada de sal puede ser lo suficientemente grave para causar poliuria ocurre tras la administración de dopamina en algunos pacientes hipotensos con sepsis^{167,168}. La diuresis puede superar los 300-500 ml/h en este caso. Se desconoce cómo la sepsis puede potenciar el efecto natriurético normal de la dopamina (ver Cap. 6) y por qué se produce tan excepcionalmente.

Ejemplo clínico

La aproximación diagnóstica al paciente poliúrico puede ilustrarse con el siguiente caso.

Caso clínico 24-1. Un varón de 60 años tiene una parada cardiorrespiratoria de la que se restablece. Aunque se restaura la función circulatoria, el paciente permanece en coma. Se advierte que la diuresis aumenta a 300-400 ml/h el primer día. En este momento, los datos analíticos revelan lo siguiente:

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 144 \text{ mEq/L} \\ P_{\text{osm}} &= 290 \text{ mosmol/kg} \\ U_{\text{osm}} &= 120 \text{ mosmol/kg} \end{aligned}$$

Se inicia la prueba de restricción de agua. Cuando la P_{osm} es de 296 mosmol/kg, la U_{osm} es sólo de 130 mosmol/kg, pero asciende a 370 mosmol/kg tras la administración de desmopresina. Se realiza el diagnóstico de CDI, y el paciente comienza el tratamiento con desmopresina e hiperalimentación enteral. Inicialmente se controla la diuresis, pero se eleva hasta 150 ml/h en el cuarto día y ahora resulta refractaria a la desmopresina. En este momento, el análisis de orina muestra:

$$\begin{aligned} U_{\text{osm}} &= 500 \text{ mosmol/kg} \\ [\text{Na}^+] &= 30 \text{ mEq/L} \\ [\text{K}^+] &= 33 \text{ mEq/L} \\ [\text{Glucosa}] &= 0 \\ [\text{Nitrógeno ureico}] &= 840 \text{ mg/dl} \end{aligned}$$

Comentario. La baja U_{osm} del paciente cuando se encuentra poliúrico indica la presencia de una diuresis acuosa. La respuesta a la prueba de restricción de agua es compatible con CDI, probablemente secundaria a la encefalopatía hipóxica. La poliuria recurrente, en comparación, es refractaria a la desmopresina, un hallazgo no compatible con CDI. Sin embargo, la alta U_{osm} de 500 mosmol/kg indica que es una diuresis de solutos, probablemente debida a la alimentación enteral rica en proteínas. Este diagnóstico se confirmó con el análisis de la orina, que demostró

que la urea es el principal osmolito de la orina; la concentración de nitrógeno ureico de 840 mg/dl corresponde a una concentración de 300 mmol/l o 300 mosmol/kg*. El tratamiento de la poliuria requiere ahora el descenso del aporte de proteínas, no la administración de mayores dosis de vasopresina.

TRATAMIENTO

Principios generales

La rápida corrección de la hipernatremia puede causar *edema cerebral*, *convulsiones*, *lesión neurológica grave* y *muerte*^{141,169}. Esta posible complicación es el resultado directo del aumento beneficioso del volumen cerebral hacia la normalidad que inicialmente protege de los síntomas de la hipernatremia (véase Fig. 24-4). En este caso, una reducción rápida de la P_{osm} causa la entrada de agua al interior del cerebro a favor de un gradiente osmótico, y aumenta así el volumen cerebral por encima de los valores normales. Las células cerebrales pueden perder el exceso de K^+ y Na^+ captado durante la adaptación osmótica de forma relativamente rápida, y se reduce así el riesgo de edema cerebral. Sin embargo, esa protección no es completa, pues la pérdida del exceso de osmolitos se produce más lentamente, quizá debido al tiempo requerido para detener la síntesis de nuevos cotransportadores (como el cotransportador Na^+ -inositol) y extraer los transportadores insertados en la membrana celular^{139,148}.

Para reducir este riesgo, la recomendación actual es que la *concentración plasmática de Na^+ debe reducirse lentamente* a menos que el paciente presente hipernatremia sintomática (véase a continuación). El daño potencial de una corrección más rápida se ilustra en el siguiente ejemplo.

Caso clínico 24-2. Una mujer ligeramente somnolienta presenta una concentración plasmática de Na^+ de 183 mEq/L. Su historia revela tres años de panhipopituitarismo progresivo, que comenzó a tratarse con hidrocortisona y hormona tiroidea sustitutivas. A la paciente se le administran grandes cantidades de dextrosa y agua en un intento de corregir la hipernatremia. Durante las primeras 6 horas, la concentración plasmática de Na^+ disminuye a 154 mEq/L pero la paciente no responde. Se realiza una punción lumbar que muestra una presión de 30 cm H_2O (la normal es de 10-20 cm H_2O), líquido claro, sin células. En las siguientes 36 horas, el estado mental de la paciente regresa gradualmente a la normalidad.

Déficit de agua

La mayoría de los casos de hipernatremia se debe a pérdidas de agua. La corrección gradual de este problema con restitución de líquido requiere el cálculo previo del déficit de agua. La fórmula para calcular este déficit se estima del siguiente modo. La cantidad de

* La concentración de nitrógeno ureico en mg/dl debe dividirse por 2,8 para transformarla en mmol/L o mosmol/kg (véase pág. 15). De este modo,

$$\begin{aligned} [\text{Nitrógeno ureico}] &= 840 \text{ mg/dl} \div 2,8 \\ &= 300 \text{ mosmol/kg} \end{aligned}$$

osmoles corporales es equivalente al espacio osmolal [agua total corporal (TBW)], multiplicado por la osmolalidad de los líquidos corporales:

$$\text{Osmoles corporales totales} = \text{TBW} \times P_{\text{osm}}$$

Dado que la P_{osm} está fundamentalmente determinada por la concentración plasmática de Na^+ ,

$$\text{Osmoles corporales totales} \propto \text{TBW} \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático} \quad (24-4)$$

Si la hipernatremia procede sólo de la pérdida de agua, entonces

Osmoles corporales totales actuales = osmoles corporales totales normales

o, si la concentración plasmática normal de Na^+ es de 140 mEq/L,

$$\text{Agua corporal actual (CBW)} \times [\text{Na}^+] \text{ plasmática} = \text{agua corporal normal (NBW)} \times 140 \quad (24-5)$$

Resolviendo así la ecuación para el agua corporal normal:

$$\text{NBW} = \text{CBW} \times \left(\frac{[\text{Na}^+] \text{ plasmático}}{140} \right)$$

Se puede calcular entonces el déficit de agua a partir de

$$\text{Déficit de agua} = \text{NBW} - \text{CBW}$$

o, sustituyendo NBW por la fórmula (24-5),

$$\begin{aligned} \text{Déficit de agua} &= \left(\text{CBW} \times - \text{CBW} \frac{[\text{Na}^+] \text{ plasmático}}{140} \right) \\ &= \text{CBW} \times \left(\frac{[\text{Na}^+] \text{ plasmático}}{140} - 1 \right) \end{aligned} \quad (24-6)$$

El agua corporal total normalmente corresponde al 50%-60% del peso neto en hombres y mujeres, respectivamente. Sin embargo, es razonable el uso de valores un 10% por debajo se lo normal en pacientes hipernatrémicos con depleción de volumen. De este modo, en las mujeres la fórmula (24-6) se convierte en

$$\text{Déficit de agua} = 0,4 \times \text{peso corporal neto} \times \left(\frac{[\text{Na}^+] \text{ plasmático}}{140} \right) \quad (24-7)$$

Esta fórmula calcula la cantidad positiva de agua requerida para devolver la concentración plasmática de Na^+ a 140 mEq/L. No incluye cualquier *déficit isoosmótico de líquido* añadido, una situación que se produce con frecuencia cuando se pierde tanto Na^+ como agua, como en la diuresis osmótica.

La paciente descrita en el Caso 24-2 puede emplearse como ejemplo de tratamiento. Si el peso corporal magro era de 50 kg, entonces

$$\begin{aligned} \text{Déficit de agua} &= 0,4 \times 50 \times \left(\frac{183}{140} - 1 \right) \\ &= 6 \text{ litros} \end{aligned}$$

Aunque no se han llevado a cabo ensayos definitivos, las observaciones en niños sugieren que el ritmo máximo seguro al que puede disminuirse la concentración plasmática de Na^+ (en ausencia de síntomas de hipernatremia) es de 0,5 mEq/L por hora o 12 mEq/L al día¹⁷⁰, una tasa equivalente a la de la hiponatremia grave (véase Pág. 725). De este modo, la administración de 6 litros de agua libre para disminuir la concentración plasmática de Na^+ en 43 mEq/L debe realizarse en un tiempo mínimo de 86 horas, que corresponde a una tasa de administración de 70 ml/h. El objetivo es conseguir un balance positivo de agua, por lo que las pérdidas insensibles calculadas (habitualmente 30-50 ml/h) deben reemplazarse aumentando la tasa de infusión de agua libre a 110 ml/h.

Aunque no es aplicable a este paciente, las grandes pérdidas urinarias o gastrointestinales también deben considerarse al realizar los cálculos de restitución de líquido. Es importante insistir en que la concentración plasmática de Na^+ se afecta sólo por el Na^+ , el K^+ y el agua corporal total. Por ejemplo, un paciente con hipernatremia y diabetes insípida nefrogénica inducida por litio puede tener una diuresis de 150 ml/h de orina isoosmótica (osmolalidad urinaria equivalente a 325 mosmol/kg) debido, como se explicó previamente, a que la depleción de volumen disminuye la poliuria. A primera vista, puede parecer que no existe agua libre en la orina y, por lo tanto, que las pérdidas urinarias no tienen que reemplazarse para corregir la hipernatremia (incluso aunque esté indicada la sustitución para evitar la depleción de volumen y de potasio). Sin embargo, como se explica en el Capítulo 9, la urea y el amoníaco urinarios pueden influir mucho en la osmolalidad de la orina aunque su pérdida no afecte a la concentración plasmática de Na^+ . De este modo, debe evaluarse la concentración urinaria ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$), no la osmolalidad urinaria total. Si este valor es de 60 mEq/l en un paciente con concentración plasmática ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) de 150 mEq/l, entonces la osmolalidad urinaria eficaz constituye básicamente el 40% de la del plasma aunque toda la diuresis corresponda a agua libre y deba añadirse a los cálculos para corregir la hipernatremia. La poliuria y, por tanto, los requerimientos de agua a reponer probablemente aumenten cuando se corrige la hipovolemia.

El tipo de líquido administrado para reponer dichas pérdidas es variable, dependiendo de la situación clínica del paciente y la causa de la hipernatremia:

- Puede administrarse agua libre de forma oral o intravenosa (como dextrosa en agua)* en pacientes con hipernatremia debida a pérdidas exclusivas de agua.

* La contribución osmótica de la glucosa habitualmente se ignora, pues se metaboliza rápidamente en dióxido de carbono y agua en los pacientes no diabéticos. Así, aunque la dextrosa en agua al 5% tenga una osmolalidad de 278 mosmol/kg, es equivalente a agua libre en el interior del organismo. En cambio, la administración intravenosa de grandes volúmenes de dextrosa en agua, en algunos pacientes puede causar hiperglucemia importante, pues la cantidad de glucosa administrada puede exceder la máxima cantidad que normalmente se puede metabolizar¹⁷¹. Este problema se puede evitar dando agua libre oral, disminuyendo la diuresis en la CDI con desmopresina (véase más adelante) o con cuidadosa monitorización de la concentración de glucosa.

- Es preferible la infusión de salino al 0,225 % si también existe depleción de Na^+ , como ocurre característicamente en el caso de vómitos, diarrea o empleo de diuréticos. En un litro de esta solución se combinan 750 ml de agua libre y 250 ml de salino isotónico. De este modo, deben administrarse aproximadamente 150 ml/h de salino al 0,225 % para proporcionar 110 ml/h de agua libre.
 - Inicialmente debe usarse salino isotónico si el paciente está hipotenso. En este caso, la restauración de la perfusión tisular es la necesidad prioritaria; puede conseguirse con salino isotónico. Esta solución también puede disminuir la concentración de Na^+ pues es hipoosmótica con respecto al paciente hipernatrémico. Una vez que la perfusión tisular es adecuada pueden emplearse soluciones más diluidas.
 - Debe tenerse en cuenta la contribución de las sales de K^+ al calcular la tonicidad del líquido que debe administrarse. Por ejemplo, el salino al 0,225 % con 40 mEq de K^+ es osmóticamente equivalente al salino al 0,45 %.
- * Debe insistirse en que la fórmula (24-7) es sólo una aproximación al déficit de agua, y que se requieren mediciones seriadas de la concentración plasmática de Na^+ para calcular el ritmo de corrección que debe lograrse. Por ejemplo, el agua corporal total supone prácticamente el 40 %-50 % del peso neto en los pacientes ancianos que se encuentran caquéticos. En este caso, la TBW y el déficit de agua calculados se encontrarán falsamente elevados, provocando posiblemente la reducción demasiado rápida de la concentración plasmática de Na^+ .

Diabetes insípida central

El tratamiento más fisiológico de la CDI es la administración de ADH exógena (Tabla 24-6). Esto se consigue normalmente administrando desmopresina (dDAVP), un doble amino-

Tabla 24-6. Tratamiento farmacológico de la diabetes insípida central según el probable mecanismo de acción

Preparados de ADH

- A. Spray nasal de dDAVP (desmopresina)
- B. Vasopresina acuosa
- C. Spray nasal de lisina-vasopresina
- D. Tanato de vasopresina en aceite

Fármacos que potencian el efecto de la ADH

- A. Clorpropamida
- B. Carbamacepina
- C. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Fármacos que aumentan la secreción de ADH

- A. Clofibrato

Fármacos que no requieren ADH

- A. Diuréticos tiazidas

ácido como sustituto de la arginina vasopresina. A diferencia de las antiguas preparaciones de vasopresina, la desmopresina posee mayor actividad antidiurética, carece de efecto vasopresor y se toma sólo una o dos veces al día (en dosis de 5-20 µg mediante inhalación nasal) por la duración prolongada de su acción¹⁷². Así mismo, el empleo crónico de otras preparaciones de ADH, excepto la desmopresina, puede provocar la producción de anticuerpos anti-vasopresina y el aumento secundario del volumen urinario, que ahora parece ser parcialmente resistente a la ADH¹⁷³.

Se dispone de comprimidos de desmopresina de 0,1 y 0-2 mg. La absorción de desmopresina en personas normales disminuye en un 40%-50% cuando se ingiere con las comidas¹⁷⁴. Esto generalmente tiene poco efecto sobre la acción antidiurética, pero puede intentarse la administración del fármaco en ayunas si existe una mala respuesta a las dosis habituales con las comidas.

Habitualmente se prefiere la forma oral de la desmopresina por su fácil administración. La dosis inicial es de 0,05 mg (media tableta de 0,1 mg) al acostarse, y la dosis posterior depende de la respuesta. La dosis usual de mantenimiento varía entre 0,1 y 0,8 mg dividida en dos o tres dosis, pero puede elevarse a 1,2 mg/día.

Existen pocos datos a largo plazo sobre el uso oral de la desmopresina. En un estudio se trataron ocho niños con CDI central con seguimiento de 3,5 años¹⁷⁵. No se produjo disminución del efecto antidiurético, sin efectos adversos o formación de anticuerpos. En otro estudio, se mantuvo el efecto antidiurético de forma satisfactoria en 10 adultos durante un año con dosis de 0,3 y 0,6 mg/día administrados en dos o tres tomas por día; las dosis mayores de 0,2 mg-es decir, 0,4 frente a 0,2 mg no producen mayor efecto, pero probablemente permanezcan durante más tiempo¹⁷⁶.

Es importante advertir que existe cierto riesgo potencial con la administración de desmopresina en CDI. Los pacientes con esta enfermedad son poliúricos pero sin peligro de pérdidas importantes de líquido e hipernatremia mientras que se conserve el mecanismo de la sed. En cambio, al administrar desmopresina, el paciente presenta actividad de ADH que no puede suprimirse, con riesgo de desarrollar retención de agua e hiponatremia. Como resultado, *debe emplearse la dosis mínima para permitir una diuresis adecuada*. Esto se consigue administrando la primera dosis al final del día para controlar el síntoma más incómodo, la nocturia. Luego, a partir de la eficacia de la dosis nocturna, puede determinarse la necesidad y la cantidad de una dosis diurna. Si, por ejemplo, la poliuria no recurre hasta el mediodía, puede ser suficiente la mitad de la dosis nocturna en ese momento.

Tratamiento sin ADH. Aunque la desmopresina es el tratamiento de elección de la CDI, también pueden proporcionarse otros fármacos para disminuir el volumen urinario (Tabla 24-6). Por ejemplo, la provocación de una leve depleción de volumen con una dieta pobre en sodio y un diurético de tipo tiazida (como la hidroclorotiazida, 12,5 a 25 mg una o dos veces diarias) a menudo es muy eficaz en la diabetes insípida, empleándose principalmente en pacientes con NDI. Aunque resulta paradójico tratar la poliuria con un diurético, una pérdida de peso de tan sólo 1-1,5 kg puede reducir el volumen urinario hasta un 50%; por ejemplo, de 10 litros a 3,5 litros al día¹⁷⁷. La adición de un diurético ahorrador de K⁺ como la amilorida puede potenciar esta respuesta, y disminuir al tiempo la hipocalemia inducida por las tiazidas¹⁷⁸.

Esta respuesta se debe principalmente a la hipovolemia secundaria a los diuréticos. La depleción de volumen se asocia con un aumento de la reabsorción proximal de NaCl y de agua (véase Cap. 8). Como consecuencia, se aporta una menor cantidad de agua a los túbulos colectores (el lugar de acción de la ADH)¹¹³ y como consecuencia se excreta agua. (Adviértase que *no debe usarse un diurético de asa* en este caso, pues alteraría la capacidad de concentración al inhibir el primer paso del mecanismo de contrarregulación: la reabsorción de NaCl sin agua en la rama ascendente gruesa del asa de Henle; véase Cap. 4).

Realizar una dieta con moderada restricción proteica también puede contribuir al control de la poliuria. La combinación de restricción de sodio y proteínas reduce la tasa de excreción de solutos, que, como se ha descrito previamente, disminuye la diuresis en la diabetes insípida.

La acción de los diuréticos y la dieta es *independiente* de la ADH. Por el contrario, los otros fármacos empleados en el tratamiento de la CDI actúan potenciando el efecto de la ADH o aumentando su secreción (Tabla 24-6). Estos fármacos generalmente requieren al menos cierta cantidad de ADH y no son eficaces en los pacientes que no secretan ADH, como sucede tras la neurocirugía²⁹.

La *clorpropamida* es un hipoglucemiante oral (en la actualidad sustituido por otros fármacos antidiabéticos) que potencia la acción de la ADH¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Dos mecanismos diferentes pueden contribuir a esta respuesta: el aumento de la eficacia del mecanismo de contrarregulación al incrementar la reabsorción de NaCl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle^{182,183} y una elevación directa de la permeabilidad al agua del túbulo colector¹⁸⁴. Estos efectos exclusivos de la clorpropamida permiten administrarla sola o junto a la desmopresina, pues potenciará la respuesta antidiurética.

La dosis habitual de clorpropamida es de 125-250 mg, una o dos veces al día. Dosis más altas (hasta 1250 mg/día) pueden incrementar la antidiuresis¹⁸⁰, pero también aumenta el riesgo de hipoglucemia y no deben emplearse. Si se produce hipoglucemia, un problema bastante frecuente en pacientes con insuficiencia hipofisaria anterior, debe reducirse la dosis o añadirse una tiazida, pues esta última tiende a aumentar la concentración plasmática de glucosa (Figura 24-7)^{179,185}. En ocasiones, la clorpropamida se suspende por hipoglucemia grave o recurrente.

En la CDI parcial pueden emplearse, para disminuir la diuresis, tanto *clofibrato* (escasamente usado en la actualidad como tratamiento de la hiperlipidemia; 500 mg cada 6 horas)^{186,187} como carbamacepina (usada en el tratamiento de las convulsiones y la neuralgia del trigémino; 100-300 mg, dos veces al día)^{180,188,189}. El clofibrato parece aumentar la secreción de ADH¹⁸⁶, mientras que la carbamacepina incrementa el efecto de la ADH^{189,190} y quizá eleva su secreción¹⁹¹.

Al igual que las tiazidas, la carbamacepina y el clofibrato pueden producir una reducción de más del 50% en la diuresis. No obstante, si esto representa un descenso de la diuresis de 12 a 6 L/día, el paciente, aunque mejore, todavía presenta poliuria. En este caso, debe usarse la terapia combinada. Los efectos antidiuréticos añadidos se consiguen al elegir fármacos con diferentes mecanismos de acción. Por ejemplo, pueden emplearse juntos una tiazida y clorpropamida o en conjunción con desmopresina, con resultados excelentes (Fig. 24-7)¹⁷⁹. También es una combinación eficaz la formada por carbamacepina y clorpropamida¹⁸⁰.

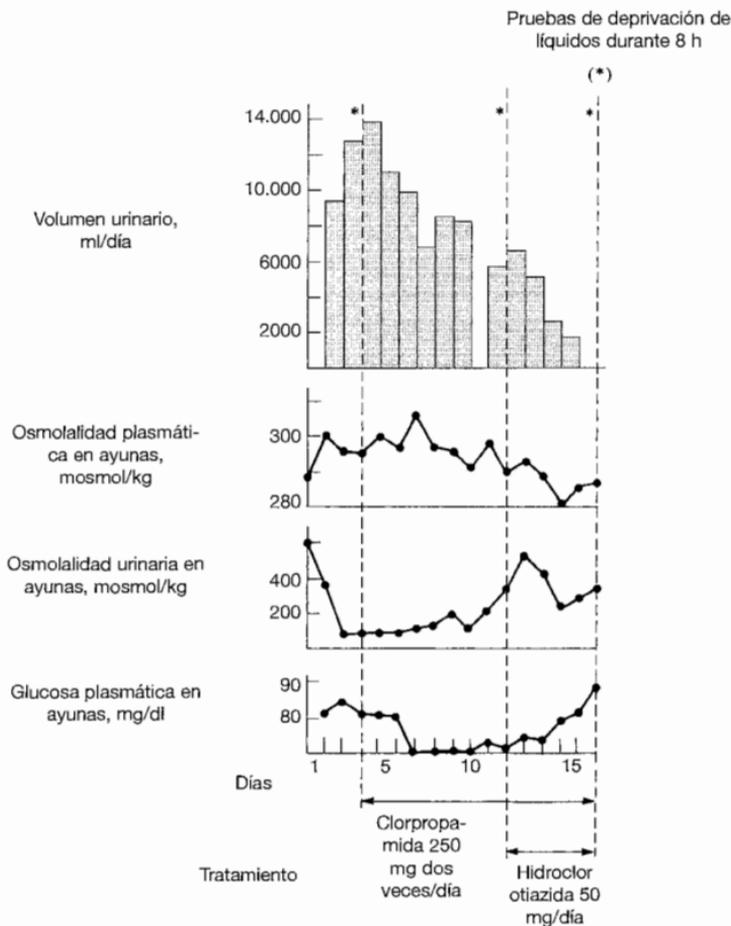


Figura 24-7. Observación seriada de los periodos de control y tratamiento en un paciente con CDI parcial. Obsérvese el efecto antidiurético aditivo de la clorpropamida e hidroclorotiazida, y la capacidad de esta última de proteger frente a la disminución de la concentración plasmática de glucosa inducida por la clorpropamida. (De Webster B, Bain J, J Clin Endocrinol Metab 30:215, 1970. Utilizado con autorización del *Journal Clinical Endocrinology and Metabolismo* y de Lippincott.)

Como se comenta en el Capítulo 23, las propiedades antidiuréticas de las tiazidas, la clorpropamida y la carbamacepina pueden favorecer la retención de agua y la hiponatremia. Esto ocurre especialmente en pacientes con polidipsia primaria. Así, debe excluirse esta última enfermedad como causa de poliuria antes de comenzar el tratamiento de la CDI. Con menos frecuencia, la clorpropamida puede causar hiponatremia sintomática en pacientes con CDI parcial¹⁷⁹. Los síntomas de la hiponatremia pueden

simular los de la hipernatremia y, puesto que el tratamiento es diametralmente opuesto (restricción de agua frente a sobrecarga de agua), es importante establecer el diagnóstico correcto y no aceptar la presencia de hipernatremia (que no se produce en la diabetes insípida si está intacto el mecanismo de la sed) debido a la historia de CDI.

La administración de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) es otro mecanismo posible por el que puede potenciarse el efecto de la ADH. Las prostaglandinas renales normalmente alteran la respuesta a la ADH, y disminuyen en parte la generación de AMP cíclico (véase pág. 172)^{192,193}; como consecuencia, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con alguno de estos fármacos puede causar un aumento significativo de la respuesta a la ADH¹⁹⁴. Debido a la eficacia de los diversos tratamientos previamente comentados existe escasa experiencia en el uso de AINE en la CDI; sin embargo, puede ser útil en pacientes con NDI.

Diabetes insípida nefrogénica

El tratamiento crónico de la NDI debe reservarse para los pacientes con poliuria sintomática en los que el defecto renal no se corrige rápidamente. Esto corresponde a un grupo pequeño de pacientes, como los de CDI congénita, toxicidad por litio o algunas veces amiloidosis o síndrome de Sjögren^{57,64,66}. No se requiere tratamiento específico cuando el defecto de concentración es reversible (fármacos, diuresis osmótica, hipercalcemia, hipocalcemia) o cuando la poliuria no es un problema (insuficiencia renal, anemia de células falciformes).

Los pacientes con NDI no suelen responder a la ADH, por lo que son ineficaces la desmopresina y los fármacos que dependen de la ADH para actuar. La principal forma de terapia en esta patología es el empleo de un *diurético tipo tiazida y una dieta pobre en sodio y proteínas*, como se indicó previamente para el tratamiento de la CDI^{177,195}. Además el uso de un diurético ahorrador de potasio como la amilorida puede producir beneficios adicionales mediante dos mecanismos: (1) puede potenciar la natriuresis inicial actuando sobre un lugar diferente (túbulo colector cortical frente a túbulo distal y segmento conector con una tiazida)¹⁷⁸, y (2) está especialmente indicado en los pacientes con toxicidad leve o moderada por litio⁶⁷. El litio filtrado penetra en las células del túbulo colector a través de los canales de Na⁺ de la membrana luminal; este camino se bloquea por la amilorida. Sin embargo, este efecto de la amilorida puede ser beneficioso sólo si se continúa con litio y sólo si la lesión del túbulo colector es reversible, al menos parcialmente. (Suele ser reversible si la máxima osmolalidad urinaria que puede conseguirse es superior a 200-250 mosmol/kg).

En cambio, existe cierto riesgo por el uso de diuréticos en estos pacientes que deben continuar con la toma de litio. Aunque la depleción de volumen secundaria puede reducir la diuresis^{66,67}, también aumenta la reabsorción proximal de Na⁺ y secundariamente la de litio, lo que causa el descenso de la excreción con potencial toxicidad del litio¹⁹⁶. Se requiere, por lo tanto, la monitorización de la concentración plasmática de litio en este caso.

Otro tratamiento eficaz en algunos pacientes con NDI congénita o toxicidad por litio es la administración de AINE, que incrementan la capacidad de concentración urinaria y

disminuyen el volumen urinario¹⁹⁷⁻²⁰⁰ alterando la síntesis de prostaglandinas¹⁹². Estos fármacos puede elevar la U_{osm} incluso en ausencia de ADH¹⁹³.

Por ejemplo, en los niños con NDI congénita, la administración de AINE puede aumentar la U_{osm} máxima, hasta en un 100%, reduciendo así el volumen urinario en un 50%¹⁹⁷⁻²⁰⁰. Este efecto beneficioso se añade al de las tiazidas, que causan un descenso potencial del volumen urinario de más de dos tercios a partir del nivel pretratamiento^{178,200}. Sin embargo, se puede obtener una respuesta similar con menos efectos secundarios con la combinación de tiazida y amilorida¹⁷⁸.

Sin embargo, no se acepta que todos los AINE sean igualmente eficaces. En algunos pacientes se ha observado que el ibuprofeno no es eficaz a pesar de una buena respuesta antiidiurética a la indometacina¹⁹⁸. Además, el sulindac puede ser menos eficaz en este caso, pues parece respetar relativamente la síntesis renal de prostaglandinas²⁰¹.

La desmopresina puede tener cierta importancia en los pacientes con poliuria sintomática persistente tras aplicar el régimen anterior. La mayoría de los pacientes con NDI tienen resistencia parcial más que completa a la ADH. De este modo, los niveles supra-fisiológicos de hormona conseguidos pueden incrementar el efecto renal de la ADH hasta un grado clínicamente importante. Por ejemplo, dos publicaciones que evalúan la respuesta a la prueba de restricción de agua en pacientes polióricos demuestran que, en los tres pacientes descritos, la ADH exógena aumentaba la osmolalidad urinaria cerca del 40%-45%, produciendo una disminución similar del volumen urinario^{23,159}.

Disfunción hipotalámica

El tratamiento adecuado de los pacientes con disfunción hipotalámica depende del patrón de secreción de ADH. Los pacientes con hipodispia primaria pero sin CDI pueden tratarse simplemente con un aumento de la ingestión de agua^{9,10}. Debe prescribirse al paciente una ingestión de 1.500-2.000 ml de agua al día, independientemente de la sed. No existe riesgo de sobrecarga de agua en este caso, pues no suele alterarse la capacidad de excreción de la misma.

La corrección de la hipernatremia resulta algo más difícil en los pacientes hipodípicos con CDI parcial o hipernatremia esencial. En estas situaciones, la carga de agua disminuye la secreción de ADH, con poliuria, excreción del agua ingerida y elevación persistente de la concentración plasmática de Na^+ ¹¹⁸⁻¹²¹. En estos pacientes es eficaz la clorpropamida^{116,119-121}, probablemente por potenciar la acción de la pequeña cantidad de ADH secretada¹¹⁸. En cambio, existe cierto riesgo de *hiponatremia* en este caso, pues la alteración del osmorreceptor puede evitar la supresión completa de la ADH tras la sobrecarga de agua⁷.

Además de estas pautas, dentro del tratamiento integral de los pacientes con CDI o enfermedad hipotalámica es necesaria la exploración neurológica para determinar la causa subyacente. Por ejemplo, algunos tumores pueden responder a la radioterapia.

Sobrecarga de sodio

El tratamiento de la sobrecarga de Na^+ pretende la extracción del exceso de Na^+ . Cuando la función renal es normal, la carga de Na^+ normalmente se excreta de forma rápida por la orina. Este proceso puede facilitarse induciendo una diuresis de Na^+ y agua mediante diuréticos y reemplazando el volumen urinario sólo con agua. La dextrosa intravenosa también se usa en los pacientes con hipernatremia grave. Sin embargo, deben monitorizarse, pues estos pacientes con expansión de volumen y exceso de líquidos pueden presentar edema pulmonar en casos susceptibles.

Los pacientes con función renal deteriorada o en lactantes, puede emplearse inicialmente diálisis peritoneal libre de electrolitos, dextrosa hipertónica (8%) y solución de agua para extraer el exceso de Na^+ ¹²⁷. La retención de agua se reduce, pues la solución de diálisis es hiperosmótica con respecto al plasma. El ritmo de diálisis debe ajustarse para evitar una disminución brusca de la concentración plasmática de Na^+ y el posible desarrollo de edema cerebral.

PROBLEMAS

24-1. Una mujer de 45 años de edad con sarcoidosis refiere la ingestión de 6-10 litros de agua al día. Los resultados analíticos son los siguiente:

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 134 \text{ mEq/L} \\ P_{\text{osm}} &= 274 \text{ mosmo/(Kg)} \\ U_{\text{osm}} &= 80 \text{ mosmol/Kg} \end{aligned}$$

24-2. Una mujer de 80 años de edad, parcialmente demenciada, tratada con hidroclorotiazida por hipertensión arterial ingresa procedente de una residencia por historia de cuatro días de evolución de cuadro pseudo-viral, diarrea y aumento de la confusión. A la exploración física pesa 50 kg con deshidratación cutánea y demencia, pero tiene la presión sanguínea normal. Los hallazgos de laboratorio son:

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+] \text{ plasmático} &= 174 \text{ mEq/L} \\ [\text{Na}^+] \text{ urinario} &= 5 \text{ mEq/L} \\ U_{\text{osm}} &= 606 \text{ mosmol/kg} \end{aligned}$$

¿Cuáles de los siguientes son los factores más importantes para el desarrollo de hipernatremia?

- Diarrea
- Descenso de la sed
- Diabetes insípida
- Tratamiento diurético
- Pérdidas insensibles

¿Es sorprendente la baja concentración urinaria de Na^+ en una paciente con hipernatremia? ¿Cuál es el tratamiento inicial apropiado para la hipernatremia?

- Salino isotónico a 100 ml/h
- Dextrosa al 5% a 200 ml/h
- Salino al 0,225% a 200 ml/h
- Salino al 0,225% a 200 ml/h
- Dextrosa al 5% a 500 ml/h

24-3. Un varón alcohólico de 40 años de edad es remitido al hospital en estado de coma. Se le diagnostica una fractura de cráneo. Su peso es de 70 kg y la diuresis de 175 ml/h. Se obtienen los siguientes datos analíticos:

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+] &= 168 \text{ mEq/L} \\ [\text{K}^+] &= 4 \text{ mEq/L} \\ [\text{Cl}^-] &= 130 \text{ mEq/L} \\ [\text{HCO}_3^-] &= 25 \text{ mEq/L} \\ P_{\text{osm}} &= 350 \text{ mosmol/kg} \\ U_{\text{osm}} &= 80 \text{ mosmol/kg} \end{aligned}$$

Se sospecha el diagnóstico de diabetes insípida central:

- ¿Cómo se confirmaría el diagnóstico?
- ¿Cuál es el déficit aproximado de agua?
- ¿Cuánta agua libre debe administrarse y a qué ritmo debe disminuirse la concentración plasmática de Na^+ hasta la normalidad (asumiendo que el volumen urinario ha disminuido?)

Se confirma el diagnóstico de diabetes insípida central, y el paciente responde bien al tratamiento con tanato de vasopresina en aceite. Dos días más tarde, la concentración plasmática de Na^+ disminuye a 124 mEq/L.

- ¿Cuál es el responsable del desarrollo tardío de hiponatremia?

BIBLIOGRAFÍA

- Robinson AG, Loeb JN. Ethanol ingestion: Commonest cause of elevated plasma osmolality? *N Engl J Med* 284:1253, 1971.
- Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 81:1033, 1986.
- Shiau Y-F, Feldman GM, Resnick MA, Coff PM. Stool electrolyte and osmolality measurements in the evaluation of diarrheal disorders. *Ann Intern Med* 102:773, 1985.
- Teree T, Mirabal-Font E, Ortiz A, Wallace W. Stool losses and acidosis in diarrheal disease of infancy. *Pediatrics* 36:704, 1965.
- Nelson DC, McGrew WRG, Hoyumpa AM. Hyponatremia and lactulose therapy. *JAMA* 249:1295, 1983.
- Allerton JP, Strom JA. Hyponatremia due to repeated doses of charcoal-sorbitol. *Am J Kidney Dis* 17:581, 1991.
- Robertson GL, Aycineua P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 72:339, 1982.
- Davison JM, Shiells EA, Phillips PR, Lindheimer MD. Serial evaluation of vasopressin release and thirst in human pregnancy: Role of human chorionic gonadotropin in the osmoregulatory changes of gestation. *J Clin Invest* 81:798, 1988.
- Robertson GL. Abnormalities of thirst regulation. *Kidney Int* 25:460, 1984.
- Hammond DN, Moll GW, Robertson GL, Chelmincka-Schorr E. Hypodipsic hyponatremia with normal osmoregulation of vasopressin. *N Engl J Med* 315:433, 1986.
- Moritz ML, Ayus JC. The changing pattern of hyponatremia in hospitalized children. *Pediatrics* 104:435, 1999.
- Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 124:197, 1996.
- Snyder NA, Feigal DW, Arief AI. Hyponatremia in elderly patients: A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med* 107:309, 1987.
- Phillips PA, Bretherton M, Johnston CI, Gray L. Reduced osmotic thirst in healthy elderly men. *Am J Physiol* 261:R166, 1991.

15. Dyke MM, Davis KM, Clark BA, et al. Effects of hypertonicity on water intake in the elderly: An age-related failure. *Geriatr Nephrol Urol* 7:11, 1997.
16. Lucassen PJ, Salehi A, Pool CW, et al. Activation of vasopressin neurons in aging and Alzheimer's disease. *J Neuroendocrinol* 66:673, 1994.
17. Macdonald NJ, McConnell KN, Stephen MR, Dunnigan MG. Hyponatremic dehydration in patients in a large hospital for the mentally handicapped. *Br Med J* 299:1426, 1989.
18. Bruck E, Abal G, Aceto T. Pathogenesis and pathophysiology of hypertonic dehydration with diarrhea. *Am J Dis Child* 115:122, 1968.
19. Finberg L. Hyponatremic (hypertonic) dehydration in infants. *N Engl J Med* 289:196, 1973.
20. Finberg L. Dehydration and osmolality. *Am J Dis Child* 135:997, 1981.
21. Pizzaro D, Castillo B, Posada G, et al. Efficiency comparison of oral rehydration solutions containing 90 or 75 millimoles of sodium per liter. *Pediatrics* 79:190, 1987.
22. Thompson CJ, Baylis PH. Thirst in diabetes insipidus: Clinical relevance of quantitative assessment. *Q J Med* 65:853, 1987.
23. Miller M, Kalkos T, Moses AM, et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 73:721, 1970.
24. McIver B, Connacher A, Whittle I, et al. Adipsic hypothalamic diabetes insipidus after clipping of anterior communicating artery aneurysm. *Br Med J* 303:1465, 1991.
25. Zimmerman EA, Robinson AG. Hypothalamic neurons secreting vasopressin and neurophysin. *Kidney Int* 10:12, 1976.
26. Zimmerman EA, Nilaver G, Hou-Yu A, Silverman AJ. Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in central nervous system. *Fed Proc* 43:91, 1984.
27. Baylis PH, Gaskill MB, Robertson GL. Vasopressin secretion in primary polydipsia and cranial diabetes insipidus. *Q J Med* 50:345, 1981.
28. Leaf A. Neurogenic diabetes insipidus. *Kidney Int* 15:572, 1979.
29. Seckl J, Dunger D. Postoperative diabetes insipidus: Correct interpretation of water balance and electrolyte data essential. *Br Med J* 298:2, 1989.
30. Kimmel DW, O'Neill BP. Systemic cancer presenting as diabetes insipidus: Clinical and radiographic features of 11 patients with a review of metastatic-induced diabetes insipidus. *Cancer* 52:2355, 1983.
31. Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, et al. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 321:1157, 1989.
32. Imura H, Nakao K, Shimatsu A, et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 329:683, 1993.
33. De Bellis A, Colao A, Di Salle F, et al. A longitudinal study of vasopressin cell antibodies, posterior pituitary function, and magnetic resonance imaging evaluations in subclinical autoimmune central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3047, 1999.
34. Czernichow P, Pomarede R, Basmaciogullari A, et al. Diabetes insipidus in children: III. Anterior pituitary dysfunction in idiopathic types. *J Pediatr* 106:41, 1985.
35. Ito M, Mori Y, Oiso Y, Saito H. A single base substitution in the coding region for neurophysin II associated with familial central diabetes insipidus. *J Clin Invest* 87:725, 1991.
36. Rittig S, Robertson GL, Siggaard C, et al. Identification of 13 new mutations in the vasopressin-neurophysin II gene in 17 kindreds with familial autosomal dominant neurohypophysial diabetes insipidus. *Am J Hum Genet* 58:107, 1996.
37. Ito M, Lameson JL, Ito M. Molecular basis of autosomal dominant neurohypophysial diabetes insipidus: Cellular toxicity caused by the accumulation of mutant vasopressin precursors within the endoplasmic reticulum. *J Clin Invest* 99:1897, 1997.
38. Repaske DR, Medlej R, Gültekin EK, et al. Heterogeneity in clinical manifestations of autosomal dominant neurohypophysial diabetes insipidus caused by a mutation encoding Ala-1 to Val in the signal peptide of the arginine vasopressin/neurophysin II copeptin precursor. *J Clin Endocrinol Metab* 82:51, 1997.
39. Seckl JR, Dunger DB, Bevan JS, et al. Vasopressin antagonist in early postoperative diabetes insipidus. *Lancet* 335:1353, 1990.

40. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, et al. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:431, 1999.
41. Sane T, Rantakari K, Poranen A. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1395, 1994.
42. Olson BR, Rubino D, Gumowski J, Oldfield EH. Isolated hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 80:85, 1995.
43. Wickramasinge LSP, Chazan BI, Mandal AR, et al. Cranial diabetes insipidus after upper gastrointestinal hemorrhage. *Br Med J* 296:969, 1988.
44. Bakiri F, Benmiloud M, Vallotton MB. Arginine-vasopressin in postpartum hypopituitarism: Urinary excretion and kidney response to osmolar load. *J Clin Endocrinol Metab* 58:511, 1984.
45. Canepa-Anson R, Williams S, Marshall J, et al. Mechanism of polyuria and natriuresis in atrioventricular nodal tachycardia. *Br Med J* 289:866, 1984.
46. Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N Engl J Med* 303:1078, 1980.
47. Weiman E, Molenkamp G, Bohles HJ. Diabetes insipidus due to hypophysitis. *Horm Res* 47:81, 1997.
48. Bruch J. Visual vignette. *Endocr Pract* 3:96, 1997.
49. Nishioka H, Ito H, Fukushima C. Recurrent lymphocytic hypophysitis: Case report. *Neurosurgery* 41:684, 1997.
50. Gold PW, Kaye W, Robertson GL, Ebert M. Abnormalities in plasma and cerebrospinal-fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 308:117, 1983.
51. Jamison RL, Oliver RE. Disorders of urinary concentration and dilution. *Am J Med* 72:308, 1982.
52. Singer I, Forrest JN. Drug-induced states of nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int* 10:82, 1976.
53. Bode HH, Crawford JD. Nephrogenic diabetes insipidus in North America: The Hopewell hypothesis. *N Engl J Med* 280:750, 1969.
54. Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 8:1951, 1997.
55. Van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 10:1958, 1999.
56. Lolait SJ, O'Carroll A, McBride OW, et al. Cloning and characterization of a vasopressin V₂ receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus. *Nature* 357:336, 1992.
57. Holtzman EJ, Harris HW Jr, Kolakowski LF Jr, et al. Brief report: A molecular defect in the vasopressin V₂-receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 328:1534, 1993.
58. Bichet DG, Razi M, Lonergan M, et al. Hemodynamic and coagulation responses to l-desamino [8-D-arginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 318:881, 1988.
59. Bichet DG, Razi M, Arthus M-F, et al. Epinephrine and dDAVP administration in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. Evidence for a pre-cyclic AMP V₂ receptor defective mechanism. *Kidney Int* 36:859, 1989.
60. Deen PM, Croes H, van Aubel RA, et al. Water channels encoded by mutant aquaporin-2 genes in nephrogenic diabetes insipidus are impaired in their cellular trafficking. *J Clin Invest* 95:2291, 1995.
61. Hochberg Z, van Lieburg A, Even L, et al. Autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin-2 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 82:686, 1997.
62. Yamamoto T, Sasaki S. Aquaporins in the kidney: Emerging new aspects. *Kidney Int* 54:1041, 1998.
63. Nielsen S, Kwon T-H, Christensen BM, et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 10:647, 1999.
64. Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 10:329, 1987.

65. Baylis PH, Heath DA. Water disturbances in patients treated with oral lithium carbonate. *Ann Intern Med* 88:607, 1978.
66. Simon NM, Garber E, Arieff AJ. Persistent nephrogenic diabetes insipidus after lithium carbonate. *Ann Intern Med* 86:446, 1977.
67. Battle DC, von Riotte AB, Gavia M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 312:408, 1985.
68. Yamaki M, Kusano E, Tetsuka T, et al. Cellular mechanism of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in rats. *Am J Physiol* 261:F505, 1991.
69. Hensen J, Haenelt M, Gross P. Lithium induced polyuria and renal vasopressin receptor density. *Nephrol Dial Transplant* 11:622, 1996.
70. Marples D, Christensen S, Christensen EI, et al. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest* 95:1838, 1995.
71. Singer I, Rotenberg D. Demeclocycline-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 76:679, 1973.
72. Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, et al. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 298:173, 1978.
73. Schwartz WB, Relman AS. Effects of electrolyte disorders on renal structure and function. *N Engl J Med* 276:383,452, 1967.
74. Zeffren JL, Heinemann HO. Reversible defect in renal concentrating mechanism in patients with hypercalcemia. *Am J Med* 33:54, 1962.
75. Rubini M. Water excretion in potassium-deficient man. *J Clin Invest* 40:2215, 1961.
76. Rosen S, Greenfeld Z, Bernheim J, et al. Hypercalcemic nephropathy: Chronic disease with predominant medullary inner stripe injury. *Kidney Int* 37:1067, 1990.
77. Earm JH, Christensen BM, Frokiaer J, et al. Decreased aquaporin-2 expression and apical plasma membrane delivery in kidney collecting ducts of polyuric hypercalcemic rats. *J Am Soc Nephrol* 9:2181, 1998.
78. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: Implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 50:2129, 1996.
79. Wang WH, Lu M, Hebert SC. Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular Ca^{2+} -induced inhibition of apical K^{+} channels in the TAL. *Am J Physiol* 271:C103, 1996.
80. Sands JM, Naruse M, Baum M, et al. Apical extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor regulates vasopressin-elicited water permeability in rat kidney inner medullary collecting duct. *J Clin Invest* 99:1399, 1997.
81. Manitius A, Levitin H, Beck D, Epstein FH. On the mechanism of impairment of renal concentrating ability in potassium deficiency. *J Clin Invest* 39:684, 1960.
82. Raymond KH, Lifschitz MD, McKinney TD. Prostaglandins and the urinary concentrating defect in potassium-depleted rabbits. *Am J Physiol* 253:F1119, 1987.
83. Jin K, Summer SN, Berl T. The cyclic AMP system in the inner medullary collecting duct of the potassium depleted rat. *Kidney Int* 26:384, 1984.
84. Bennett CM. Urine concentration and dilution in hypokalemic and hypercalcemic dogs. *J Clin Invest* 49:1447, 1970.
85. Luke RG, Wright FS, Fowler N, et al. Effects of potassium depletion on renal tubular chloride transport in the rat. *Kidney Int* 14:414, 1978.
86. Berl T, Linas SL, Aisenbrey GA, Anderson RJ. On the mechanism of polyuria in potassium depletion: The role of polydipsia. *J Clin Invest* 60:620, 1977.
87. Levi M, Peterson L, Berl T. Mechanism of concentrating defect in hypercalcemia. Role of polyuria and prostaglandins. *Kidney Int* 23:489, 1983.
88. Fourman P, Leeson PM. Thirst and polyuria. *Lancet* 1:268, 1959.
89. Seely JF, Dirks JH. Micropuncture study of hypertonic mannitol diuresis in the proximal and distal tubule of the dog kidney. *J Clin Invest* 48:2330, 1969.
90. Seldin DW, Tarail R. The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. *J Clin Invest* 29:552, 1950.
91. Gault MH, Dixon ME, Doyle M, Cohen WM. Hyponatremia, azotemia, and dehydration due to high-protein tube feeding. *Ann Intern Med* 68:778, 1968.

92. Gipstein RM, Boyle JD. Hyponatremia complicating prolonged mannitol diuresis. *N Engl J Med* 272:1116, 1965.
93. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: Clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* 51:73, 1972.
94. Dorhout Mees EJ. Relation between maximal urine concentration, maximal water reabsorption capacity, and mannitol clearance in patients with renal disease. *Br Med J* 1:1159, 1959.
95. Kleeman CR, Adams DA, Maxwell MH. An evaluation of maximal water diuresis in chronic renal disease: I. Normal solute intake. *J Lab Clin Med* 58:169, 1961.
96. Fine LG, Schlondorff D, Trizna W, Gilbert RM. Functional profile of the isolated uremic nephron: Impaired water permeability and adenylate cyclase responsiveness of the cortical collecting tubule to vasopressin. *J Clin Invest* 61:1519, 1978.
97. Gilbert RM, Weber H, Turchin L, et al. A study of the intrarenal recycling of urea in the rat with chronic experimental pyelonephritis. *J Clin Invest* 58:1348, 1976.
98. Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW. Vasopressin-resistant hyponatremia in advanced chronic renal disease. *N Engl J Med* 280:1135, 1969.
99. Earley LE. Extreme polyuria in obstructive uropathy. *N Engl J Med* 255:600, 1956.
100. Jong D, Stadius van Eps LW. Sick cell nephropathy: New insights into its pathophysiology. *Kidney Int* 27:711, 1985.
101. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease [in process citation]. *Kidney Int* 57:1, 2000.
102. Stadius van Eps LW, Pinedo-Veels CE, de Vries GH, de Koning J. Nature of concentrating defect in sickle-cell nephropathy: Microradiographic studies. *Lancet* 1:450, 1970.
103. Keitel HG, Thompson D, Itano HA. Hyponatremia in sickle cell anemia: A reversible renal defect. *J Clin Invest* 35:998, 1956.
104. Stadius van Eps LW, Schouten H, la Porte-Wijsman LW, Struyker-Budier AM. The influence of red blood cell transfusion on the hyponatremia and renal hemodynamics of sickle cell anemia. *Clin Chim Acta* 17:449, 1967.
105. Carone FA, Epstein FH. Nephrogenic diabetes insipidus caused by amyloid disease: Evidence in man of the role of the collecting ducts in concentrating urine. *Am J Med* 29:539, 1960.
106. Shearn MA, Tu W. Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjögren's syndrome. *Am J Med* 39:312, 1965.
107. Skinner R, Pearson ADJ, Price L, et al. Nephrotoxicity after ifosfamide. *Arch Dis Child* 65:732, 1990.
108. Schliefer K, Rockstroh JK, Spengler U, et al. Nephrogenic diabetes insipidus in a patient taking cidofovir. *Lancet* 350:413, 1997.
109. Navarro JF, Quereda C, Quereda C, et al. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am J Kidney Dis* 27:431, 1996.
110. Barron WH, H CL, Ulland LA, et al. Transient vasopressin-resistant diabetes insipidus of pregnancy. *N Engl J Med* 310:442, 1984.
111. Durr JA, Haggard JG, Hunt JM, Schrier RW. Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N Engl J Med* 316:1070, 1987.
112. Davison JM, Sheills EA, Philips PR. Metabolic clearance of vasopressin and an analogue resistant to vasopressinase in human pregnancy. *Am J Physiol* 264:F348, 1993.
113. Valtin HV, Edwards BR. GFR and the concentration of urine in the absence of vasopressin: Berliner-Davidson re-explored. *Kidney Int* 31:634, 1987.
114. Linas SL, Berl T, Robertson GL, et al. Role of vasopressin impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *Kidney Int* 18:58, 1980.
115. Martin MM. Coexisting anterior pituitary and neurohypophyseal insufficiency. *Arch Intern Med* 123:409, 1969.
116. Bode HH, Harley BM, Crawford JD. Restoration of normal drinking behavior by chlorpropamide in patients with hypodipsia and diabetes insipidus. *Am J Med* 51:304, 1971.
117. Hays RM, McHugh PR, Williams HE. Absence of thirst in association with hydrocephalus. *N Engl J Med* 269:227, 1963.

118. Sridhar DB, Calbert GD, Ibbertson HK. Syndrome of hypernatremia, hypodipsia, and partial diabetes insipidus: A new interpretation. *J Clin Endocrinol Metab* 38:890, 1974.
119. DeRubertis FR, Michelis MF, Beck N, et al. Essential hypernatremia due to ineffective osmotic and intact volume regulation of vasopressin secretion. *J Clin Invest* 50:97, 1971.
120. DeRubertis FR, Michelis MF, Davis BB. Essential hypernatremia. *Arch Intern Med* 134:889, 1974.
121. Halter JB, Goldberg AP, Robertson GL, Porte D Jr. Selective osmoreceptor dysfunction in the syndrome of chronic hypernatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 44:609, 1977.
122. Moses AM, Streeten DHP. Differentiation of polyuric states by measurement of responses to changes in plasma osmolality induced by hypertonic saline infusions. *Am J Med* 42:368, 1967.
123. Lindinger M, Heigenhauser GJF, McKelvie RS, Jones NL. Blood ion regulation during repeated maximal exercise and recovery in humans. *Am J Physiol* 262:R126, 1992.
124. Welt LG, Orloff J, Kydd M, Oltman JE. An example of cellular hyperosmolarity. *J Clin Invest* 29:935, 1950.
125. Marsden PA, Halperin ML. Pathophysiological approach to patients presenting with hypernatremia. *Am J Nephrol* 5:229, 1985.
126. Finberg L, Kiley J, Luttrell CN. Mass accidental salt poisoning in infancy. *JAMA* 184:187, 1963.
127. Miller NL, Finberg L. Peritoneal dialysis for salt poisoning. *N Engl J Med* 263:1347, 1960.
128. Simmons MA, Adcock EI, Bard H, Battageia F. Hypernatremia, intracranial hemorrhage and NaHCO_3 administration in neonates. *N Engl J Med* 291:6, 1974.
129. Meadow R. Non-accidental salt poisoning. *Arch Dis Child* 68:448, 1993.
130. Mattar JA, Weil MH, Shubin H, Stein L. Cardiac arrest in the critically ill: II. Hyperosmolal states following cardiac arrest. *Am J Med* 56:162, 1974.
131. Moder KG, Hurley DL. Fatal hypernatremia from exogenous salt intake: Report of a case and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 65:1587, 1990.
132. Ross EJ, Christie SBM. Hypernatremia. *Medicine* 48:441, 1969.
133. Arief AI, Guisado R. Effects of the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int* 10:104, 1976.
134. Finberg L, Luttrell E, Redd H. Pathogenesis of lesions in the nervous system in hypernatremic states: II. Experimental studies of gross anatomic changes and alterations of chemical composition of the tissues. *Pediatrics* 23:46, 1959.
135. Morris-Jones PH, Houston IB, Lord MB, Manc MD. Prognosis of the neurological complications of acute hypernatraemia. *Lancet* 2:1385, 1967.
136. Macaulay D, Watson M. Hypernatraemia in infants as a cause of brain damage. *Arch Dis Child* 42:485, 1967.
137. Stern WE, Coxon RV. Osmolality of brain tissue and its relation to brain bulk. *Am J Physiol* 206:1, 1964.
138. Guisado R, Arief AI, Massry SG. Effects of glycerol infusions on brain water and electrolytes. *Am J Physiol* 227:865, 1974.
139. Strange K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol* 3:12, 1992.
140. Holliday MA, Kalyci MN, Harrah J. Factors that limit brain volume changes in response to acute and sustained hyper- and hyponatremia. *J Clin Invest* 47:1916, 1968.
141. Pollock AS, Arief AI. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. *Am J Physiol* 239:F195, 1980.
142. Kleeman CR. Metabolic coma. *Kidney Int* 36:1142, 1989.
143. Pullen RGL, DePasquale M, Cserr HF. Bulk flow of cerebrospinal fluid into brain in response to acute hyperosmolality. *Am J Physiol* 253:F538, 1987.
144. DePasquale M, Patlak CS, Cserr HF. Brain ion and volume regulation during acute hypernatremia in Brattleboro rats. *Am J Physiol* 256:F1059, 1989.
145. Somero GN. Protons, osmolytes, and fitness of internal milieu for protein function. *Am J Physiol* 251:R197, 1986.
146. Heilig CW, Stromski ME, Blumenfeld JB, et al. Characterization of the major brain osmolytes that accumulate in salt-loaded rats. *Am J Physiol* 257:F1108, 1989.

147. Lien Y-HH, Shapiro JI, Chan L. Effect of hypernatremia on organic brain osmoles. *J Clin Invest* 85:1427, 1990.
148. Paredes A, McManus M, Kwon HM, Strange K. Osmoregulation of Na⁺ inositol cotransporter activity and mRNA levels in brain glial cells. *Am J Physiol* 263:C1282, 1992.
149. Lee JH, Arcinue E, Ross BD. Brief report: Organic osmolytes in the brain of an infant hypernatremia. *N Engl J Med* 331:439, 1994.
150. Galcheva-Gargova Z, Derijard B, Wu IH, Davis RJ. An osmosensing signal transduction pathway in mammalian cells. *Science* 265:806, 1994.
151. Kastin AJ, Lipsett MB, Ommaya AK, Moser JM Jr. Asymptomatic hypernatremia. *Am J Med* 38:306, 1965.
152. Salata RA, Verbalis JG, Robinson AG. Cold water stimulation of oropharyngeal receptors in man inhibits release of vasopressin. *J Clin Endocrinol Metab* 65:561, 1987.
153. Berliner RW, Davidson DG. Production of hypertonic urine in the absence of pituitary anti-diuretic hormone. *J Clin Invest* 36:1416, 1957.
154. Sands JB, Nonoguchi H, Knepper MA. Vasopressin effects on urea and H₂O transport in inner medullary collecting ducts subsegments. *Am J Physiol* 253:F823, 1987.
155. Sporn IN, Lancestremere RG, Papper S. Differential diagnosis of oliguria in aged patients. *N Engl J Med* 267:130, 1962.
156. Gillum DM, Linas SL. Water intoxication in a psychotic patient with normal water excretion. *Am J Med* 77:773, 1984.
157. Andersen LJ, Andersen JL, Schutten HJ, et al. Antidiuretic effect of subnormal levels of arginine vasopressin in normal humans. *Am J Physiol* 259:R53, 1990.
158. Redetzki HM, Hughes JR, Redetzki JE. Differences between serum and plasma osmolalities and their relationship to lactic acid values. *Proc Soc Exp Biol Med* 139:315, 1972.
159. Zerbe RL, Robertson GL. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. *N Engl J Med* 305:1539, 1981.
160. Moses AM, Clayton B. Impairment of osmotically stimulated AVP release in patients with primary polydipsia. *Am J Physiol* 265:R1247, 1993.
161. Dunger DB, Seckl JR, Lightman SL. Increased renal sensitivity to vasopressin in 2 patients with essential hypernatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 64:185, 1987.
162. Howard SS. Post-obstructive diuresis: A misunderstood phenomenon. *J Urol* 110:537, 1973.
163. Bishop MC. Diuresis and renal functional recovery in chronic retention. *Br J Urol* 57:1, 1985.
164. Coleman AJ, Arias M, Carter NW, et al. The mechanism of salt-wasting in chronic renal disease. *J Clin Invest* 45:1116, 1966.
165. Blantz RC, Pelayo JC. A functional role for the tubuloglomerular feedback mechanism. *Kidney Int* 25:739, 1984.
166. Moore LC, Casellas D. Tubuloglomerular feedback dependence of autoregulation in rat juxtaglomerular afferent arterioles. *Kidney Int* 37:1402, 1990.
167. Flis RS, Scoblionco DP, Bastl CP, Popovtzer MM. Dopamine-related polyuria in patients with gram-negative infection. *Arch Intern Med* 137:1547, 1977.
168. Polansky D, Eberhard N, McGrath R. Dopamine and polyuria (letter). *Ann Intern Med* 107:941, 1987.
169. Hogan G, Dodge PR, Gill S, et al. Pathogenesis of seizures occurring during restoration of plasma tonicity to normal in animals previously chronically hypernatremic. *Pediatrics* 43:54, 1969.
170. Blum D, Brasseur D, Kahn A, Brachet E. Safe oral rehydration of hypertonic dehydration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5:232, 1986.
171. Freidenberg GR, Kosnik EJ, Sotos JF. Hyperglycemic coma after suprasellar surgery. *N Engl J Med* 303:863, 1980.
172. Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. *Ann Intern Med* 103:228, 1985.
173. Vokes TJ, Gaskill MB, Robertson GL. Antibodies to vasopressin in patients with diabetes insipidus. Implications for diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 108:190, 1988.
174. Rittig S, Jensen AR, Jensen KT, et al. Effect of food intake on the pharmacokinetics and anti-diuretic activity of oral desmopressin (DDAVP) in hydrated normal subjects. *Clin Endocrinol* 48:235, 1998.

175. Fjellestad-Paulsen A, Laborde K, Kindermans C, et al. Water-balance hormones during long-term follow-up of oral DDAVP treatment in diabetes insipidus. *Acta Paediatr* 82:752, 1993.
176. Lam KSL, Wat MS, Choi KL, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, long-term efficacy and safety of oral l-deamino-8-D-arginine vasopressin in adult patients with central diabetes insipidus. *Br J Clin Pharmacol* 42:379, 1996.
177. Earley LE, Orloff J. The mechanism of antidiuresis associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vasopressin-resistant diabetes insipidus. *J Clin Invest* 41:1988, 1962.
178. Knoers N, Monnens LAH. Amiloride-hydrochlorothiazide versus indomethacin-hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *J Pediatr* 117:499, 1990.
179. Webster B, Bain J. Antidiuretic effect and complications of chlorpropamide therapy in diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 30:215, 1970.
180. Rado J. Combination of carbamazepine and chlorpropamide in the treatment of "hyposponder" pituitary diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 38:1, 1974.
181. Moses AM, Fenner R, Schroeder ET, Coulson R. Further studies on the mechanism by which chlorpropamide alters the action of vasopressin. *Endocrinology* 111:2025, 1982.
182. Welch WJ, Ott CE, Lorenz JN, Kotchen TE. Effects of chlorpropamide on loop of Henle function and plasma renin. *Kidney Int* 30:712, 1986.
183. Kusano E, Braun-Werness JL, Vick DJ, et al. Chlorpropamide action on renal concentrating mechanism in rats with hypothalamic diabetes insipidus. *J Clin Invest* 72:1298, 1983.
184. Rocha AS, Ping WC, Kudo LH. Effect of chlorpropamide on water and urea transport in the inner medullary collecting duct. *Kidney Int* 39:79, 1991.
185. Houston MC. The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive non-diabetics and diabetics. *Am Heart J* 115:640, 1988.
186. Moses AM, Howanitz J, van Gemert M, Miller M. Clofibrate-induced antidiuresis. *J Clin Invest* 52:535, 1973.
187. Hamuth YA, Gelb M. Clofibrate treatment of idiopathic diabetes insipidus. *JAMA* 224:1041, 1973.
188. Wales JK. Treatment of diabetes insipidus with carbamazepine. *Lancet* 2:948, 1975.
189. Meinder AE, Cejka V, Robertson GL. The antidiuretic effect of carbamazepine in man. *Clin Sci Mol Med* 47:289, 1974.
190. Gold PW, Robertson GL, Ballenger JC, et al. Carbamazepine diminishes the sensitivity of the plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 57:952, 1983.
191. Kimura T, Matsui K, Sato T, Yoshinaga K. Mechanism of carbamazepine (Tegretol)-induced antidiuresis: Evidence for release of antidiuretic hormone and impaired excretion of a water load. *J Clin Endocrinol Metab* 38:356, 1974.
192. Stokes JB. Integrated actions of renal medullary prostaglandins in the control of water excretion. *Am J Physiol* 240:F471, 1981.
193. Walker RM, Brown RS, Stoff JS. Role of renal prostaglandins during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney Int* 21:365, 1981.
194. Berl T, Raz A, Wald H, et al. Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin: Studies in man and rat. *Am J Physiol* 232:F529, 1977.
195. Cutler RE, Kleeman CR, Maxwell MH, Dowling JT. Physiologic studies in nephrogenic diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 22:827, 1962.
196. Peterson V, Hvidt S, Thomsen K, Schou M. Effect of prolonged thiazide treatment on renal lithium clearance. *Br Med J* 3:143, 1974.
197. Usberti M, Dechaux M, Guillot M, et al. Renal prostaglandin E₂ in nephrogenic diabetes insipidus: Effects of inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin. *J Pediatr* 97:476, 1980.
198. Libber S, Harrison H, Spector D. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthesis inhibitors. *J Pediatr* 108:305, 1986.
199. Allen HM, Jackson RL, Winchester MD. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Arch Intern Med* 149:1123, 1989.

200. Monnens J, Jonkman A, Thomas C. Response to indomethacin and hydrochlorothiazide in nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Sci* 66:709, 1984.
201. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 32:1, 1987.

Situaciones de hiperosmolalidad- hiperglucemia

25

FISIOPATOLOGÍA

La hiperglucemia debida a una diabetes mellitus mal controlada es un problema clínico frecuente. Además de producir un estado de hiperosmolalidad similar a la hipernatremia, la hiperglucemia puede aparecer asociada a acidosis metabólica severa (cetoacidosis) y a depleción de volumen, y ambas pueden amenazar la vida del paciente.

Aunque una exposición a fondo acerca de la regulación del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos está fuera del objetivo de este capítulo, para entender la fisiopatología de este trastorno es preciso revisar las funciones de la insulina, el glucagón y otras hormonas. Tanto la *deficiencia de insulina* como el *exceso de glucagón* tienen un papel principal en el aumento de los niveles de glucosa y cetoácidos: el glucagón alterando el metabolismo hepático para promover la síntesis de glucosa y cetoácidos, y el déficit de insulina influyendo en el metabolismo hepático y aumentando el aporte de sustratos al hígado para que tengan lugar estos procesos¹⁻⁴.

Metabolismo de la glucosa

La concentración de glucosa en el espacio extracelular está determinada por la relación entre producción y utilización. La producción neta de glucosa está influenciada por tres factores: la ingesta en la dieta, la glucogenólisis y neoglucogénesis hepática, utilizando lactato, aminoácidos (fundamentalmente alanina) y glicerol como sustratos (Fig. 25-1). La glucosa sintetizada puede entonces ser empleada para obtener energía o ser almacenada en el hígado y el músculo esquelético como glucógeno para su uso posterior.

En el sujeto normal el aporte extracelular de glucosa está cuidadosamente regulado, y se mantiene la concentración de glucosa plasmática dentro de unos estrechos márgenes (60 a 100 mg/dl en ayuno). La insulina y el glucagón que se secretan en el páncreas

tienen un papel central en este proceso al intervenir tanto en la producción como en la utilización de la glucosa (Fig. 25-1)^{3,5-7}. Tras una comida con glucosa, el consiguiente aumento de la concentración plasmática se transmite a las células beta pancreáticas por la entrada de glucosa por medio de los transportadores de la membrana celular GLUT2 y GLUT1, cuya expresión está incrementada por la exposición crónica a altas concentraciones de glucosa^{8,9}.

La enzima glucoquinasa, que fosforila la glucosa a glucosa 6-fosfato, puede ser el *sensor de glucosa* en el interior de las células¹⁰. En ratones la delección de uno de los genes de la glucoquinasa reduce la sensibilidad de la glucosa a la secreción de insulina, y la delección de los dos genes produce la muerte perinatal por hiperglucemia severa^{11,12}. En humanos las mutaciones en esta enzima conducen a la aparición de diabetes del adulto en sujetos jóvenes¹³.

El metabolismo de la glucosa aumenta la concentración intracelular de trifosfato de adenosina (ATP) y cierra los canales de potasio ATP-dependientes (KATP) en la membrana de la célula beta, lo que produce la despolarización de la membrana, la entrada

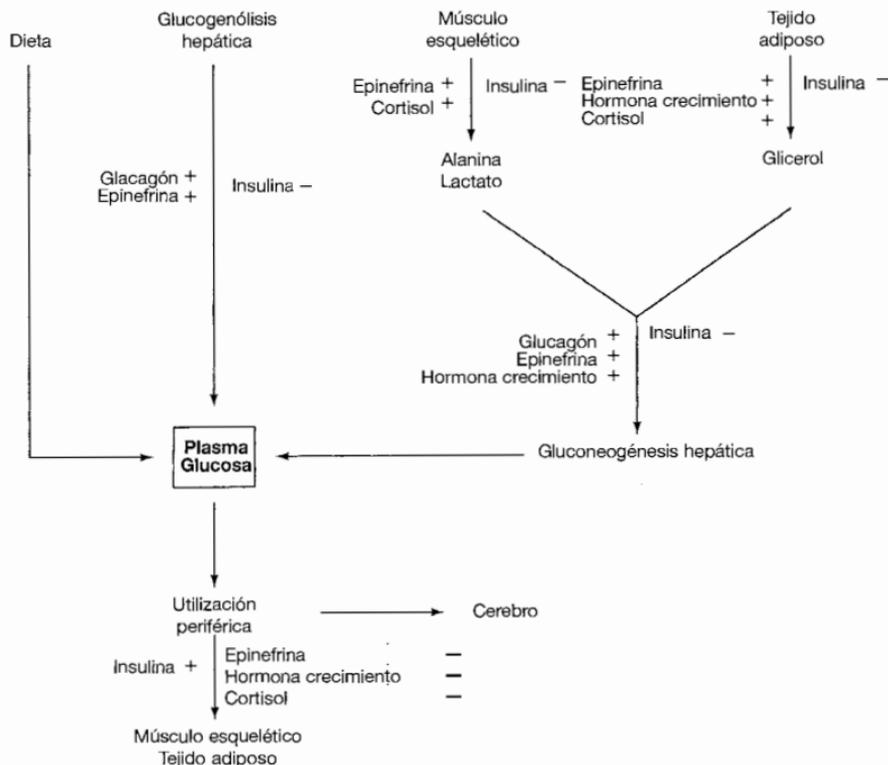
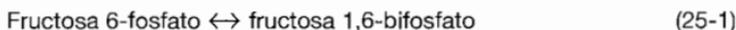


Figura 25-1. Regulación hormonal del metabolismo de carbohidratos y lípidos. La insulina y el glucagón son de gran importancia en este proceso: la primera por aumentar la utilización de glucosa; el segundo por aumentar su tasa de producción.

de calcio y la liberación de insulina¹⁰. El canal KATP tiene un importante papel en este proceso. Este canal es un complejo funcional del receptor de sulfonilureas tipo 1 (SUR 1) y una subunidad del canal de potasio rectificador interno, Kir6,2¹⁴. La administración de sulfonilureas es uno de los tratamientos principales de la diabetes tipo 2, incrementando la secreción de insulina¹⁵. Además las mutaciones en el gen del SUR 1 o del Kir6,2 llevan a la pérdida de la actividad del KATP; por lo tanto, la célula está continuamente despolarizada, produciendo una entrada de calcio y la liberación de insulina, lo cual lleva a un síndrome denominado hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia¹⁶.

La insulina restaura la normoglucemia por tres mecanismos: desciende la producción hepática de glucosa inhibiendo la glucogenólisis y la neoglucogénesis; aumenta la captación de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo translocando transportadores de glucosa desde un *pool* intracelular a la superficie celular¹⁷; y disminuye la liberación de precursores de la neoglucogénesis, alanina y glicerol, por sus efectos antiproteolíticos y antilipolíticos⁵⁻⁷. La insulina también inhibe la secreción de glucagón por inhibición directa del gen del glucagón en las células pancreáticas alfa¹⁸, lo cual disminuye aún más la producción hepática de glucosa^{1,3}.

El glucagón, en comparación, ejerce un efecto primario en el metabolismo *hepático* de la glucosa, alterando la relación entre glucólisis y neoglucogénesis^{1,4}. El compuesto regulador principal en este proceso es la *fructosa 2,6-bifosfato* (fructosa 2,6-P₂), que normalmente aumenta la actividad de la 6-fosfofructo-1-quinasa (PF-1-K) e inhibe la actividad de la fructosa 1,6-bifosfatasa; las dos enzimas forman parte de una enzima bifuncional (Fig. 25-2)^{1,19}. La PFK lleva la reacción

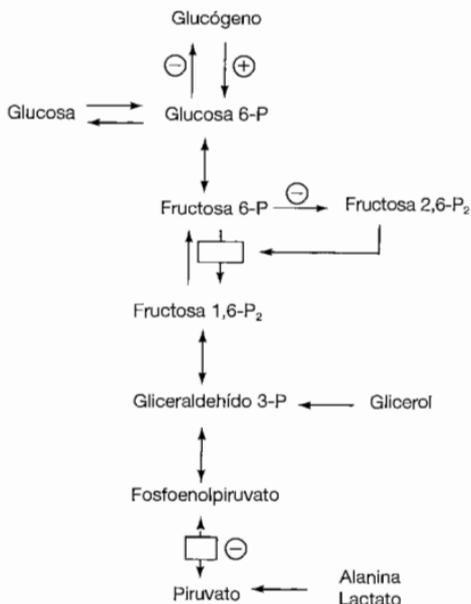


a la derecha, promoviendo la conversión de glucosa a piruvato (glucólisis)^{1,4}. El último paso en esta secuencia, la conversión de fosfoenolpiruvato en piruvato, está también potenciada dado que la fructosa 1,6-bifosfato estimula de forma directa la actividad de la piruvato quinasa (Fig. 25-2)¹⁹. En comparación, la fructosa 1,6-bifosfatasa lleva la Ec.(25-1) a la izquierda, promoviendo la neoglucogénesis y convirtiendo al piruvato (que deriva en parte de alanina y lactato) en glucosa.

El glucagón, una de las hormonas contrarregulatorias, es normalmente secretado en respuesta a un descenso de la concentración plasmática de glucosa, que aumenta de forma directa la expresión del gen del glucagón²⁰. Después de alcanzar el hígado por vía portal, el glucagón (por medio de la generación de monofosfato de adenosina cíclico, AMP) rápidamente *reduce la síntesis hepática de fructosa 2,6-bifosfato* disminuyendo la actividad de la 6-fosfofructo-2-quinasa (PF-2-K), la enzima que cataliza la producción de fructosa 2,6-P₂ desde la fructosa 6-fosfato (Fig. 25-2)¹⁹. Como resultado, hay una inactivación concurrente de la PFK y una desinhibición de la fructosa 1,6-bifosfatasa. Por lo tanto la Ecuación (25-1) va hacia la izquierda, un cambio que potencia la neoglucogénesis, incrementando de forma apropiada la concentración plasmática de glucosa hacia la normalidad. El glucagón también promueve la glucogenólisis, aumentando aun más la producción hepática de glucosa¹.

La insulina tiende a contrarrestar el efecto a nivel hepático del glucagón, aumentando la actividad de la PF-2-K¹⁹. Esto lleva a la formación de fructosa 2,6-bifosfato y la estimulación de la glucólisis.

Figura 25-2. Representación esquemática de la neoglucogénesis hepática (flechas hacia arriba) y de la glucólisis (flechas hacia abajo). Para mayor simplicidad, sólo se muestran las reacciones regulatorias. La fructosa 2,6-difosfato (fructosa 2,6-P₂) tiene un papel central en este proceso al aumentar la actividad de la fosfofructoquinasa (PFK), promoviendo la conversión de fructosa 6-fosfato a fructosa 1,6-bisfosfato. Los círculos con signos positivos y negativos que representan las reacciones afectadas por el glucagón. La más importante es la disminución en la formación de fructosa 2,6-P₂, inhibiendo la glucólisis y facilitando la neoglucogénesis al permitir la conversión de piruvato a glucosa. El glucagón también induce un bloqueo secundario en la vía glucolítica, al disminuir la conversión mediada por la piruvato quinasa (PK) de fosfoenolpiruvato a piruvato. Se muestran los sitios de entrada de los precursores neoglucogénicos alanina, lactato y glicerol.



Respuesta a una carga de glucosa. En el ayuno el hígado produce glucosa para aportar los requerimientos energéticos basales, un proceso que está mediado de forma primaria por el glucagón³. Los niveles de insulina son bajos, y la glucosa liberada por el hígado es captada fundamentalmente por el cerebro (y en un grado menor por los hematíes y la médula renal), tejidos que no precisan de insulina para la utilización de la glucosa⁶.

La ingestión de glucosa lleva a un aumento en su concentración plasmática, que incrementa la secreción de insulina y reduce la de glucagón (que también disminuye por el efecto supresor de la insulina)^{18,21}. La sangre arterial penetra en el núcleo de cada islote, llevando sustratos e información primero a las células beta y luego a las células alfa y delta²². Por lo tanto, la liberación de insulina en respuesta a una carga de glucosa suprime de forma directa y apropiada la liberación de glucagón.

El grado de hiperglucemia posprandial habitualmente queda minimizado por la liberación simultánea inducida por las grasas de colecistoquinina²³. Esta hormona retrasa el vaciado gástrico, enlenteciendo así la tasa de absorción de glucosa.

En sujetos normales los cambios inducidos por glucosa en la secreción de insulina y glucagón producen dos cambios fundamentales: una inhibición de entre el 50 % y el 70 % en la producción hepática de glucosa y la utilización periférica del 70 % de la carga de glucosa que no es captada por el hígado^{24,25}. El efecto neto es que la concentración plasmática de glucosa vuelve a los niveles basales en unas horas.

Respuesta a la hipoglucemia. Estos cambios hormonales se invierten con la hipoglucemia, al disminuir la secreción de insulina y aumentar la de glucagón^{6,26,27}. El aumento en la liberación de glucagón, que promueve tanto la glucogenólisis como la neoglucogénesis hepática^{1,3}, parece estar mediada por diversos factores, entre los que se encuentran la disminución en la secreción de insulina, el descenso en la concentración plasmática de glucosa y un posible aumento concurrente de la liberación de adrenalina^{28,29}. Además, las neuronas sensoras de glucosa de múltiples áreas del cerebro parecen promover la liberación de glucagón y otras hormonas contrarreguladoras³⁰. Estas incluyen a la adrenalina y, si la hipoglucemia es prolongada^{6,27}, el cortisol y la hormona de crecimiento que actúan tanto por vía hepática como a través de sus efectos a nivel periférico (Fig. 25-1)^{31,33}.

Aunque de menor importancia que el glucagón, otras hormonas contrarreguladoras que actúan en respuesta a la hipoglucemia son la adrenalina, el cortisol y la hormona de crecimiento²⁷:

- La adrenalina, actuando por medio de los receptores β -adrenérgicos, tiene efectos a nivel hepático similares a los del glucagón. También incrementa la liberación de sustratos neoglucogénicos de la periferia, inhibe la utilización de glucosa por parte de diversos tejidos, y por medio de los receptores α -adrenérgicos inhibe la secreción de insulina.
- El cortisol y la hormona de crecimiento contribuyen a aumentar la utilización de la glucosa solamente si la hipoglucemia es severa y persiste durante varias horas. Estas hormonas limitan la utilización de glucosa y potencian la producción hepática de glucosa.

Diversos estudios en los que se inducía la aparición de hipoglucemia por medio de la infusión de insulina han demostrado que el glucagón y la adrenalina son de gran importancia, ya que son capaces por separado de proteger contra un excesivo descenso en la concentración plasmática de glucosa^{6,27,28}. La adrenalina tiene segundo efecto importante, la producción de síntomas como sudoración, temblor y taquicardia que proporcionan una señal inicial de aviso al paciente para que ingiera glucosa y así evitar una progresiva neuroglucopenia.

Si la capacidad de incrementar la secreción de estas hormonas está alterada puede aparecer una hipoglucemia severa, debido a la disminución en la generación de glucosa y a la ausencia de síntomas de alarma^{6,34}. Esto es particularmente importante en los diabéticos, que pueden tener un déficit hormonal combinado debido a la disfunción de las células alfa pancreáticas y a la existencia de neuropatía autonómica, respectivamente^{6,34}. No está claro por qué los diabéticos son incapaces de elevar los niveles plasmáticos de glucagón en respuesta a la hipoglucemia, dado que sí son capaces de responder a otros estímulos como la ingesta de aminoácidos²⁶. Un posible mecanismo es la ausencia de la reducción de la secreción de insulina que en sujetos no diabéticos es parcialmente responsable del aumento en la liberación de glucagón inducido por la hipoglucemia²⁹.

Una consecuencia de esto es que el tratamiento intensivo con insulina para corregir la hiperglucemia y posiblemente prevenir la aparición de complicaciones microvasculares³⁵ está asociado con un riesgo mucho mayor de aparición de episodios de hipoglu-

cemia sintomática en pacientes con una contrarregulación defectiva³⁴. Este aumento del riesgo está frecuentemente favorecido por los intentos de mantener un control glucémico estricto que está asociado con alteraciones en los umbrales de liberación de las hormonas contrarreguladoras y de aparición de síntomas neurológicos de alarma en respuesta a la hipoglucemia^{34,36,37}. Se ha sugerido que estos cambios desadaptativos son el resultado de episodios recurrentes de hipoglucemia inducidos por la terapia insulínica intensiva. La combinación de un control glucémico estricto asociado a la prevención de la hipoglucemia puede restablecer a la normalidad las respuestas hormonal y neurológica³⁷.

En sujetos normales, han sido identificados los siguientes umbrales de respuesta ante la hipoglucemia^{26,27,38}:

- La secreción de insulina comienza a descender cuando la concentración plasmática de glucosa desciende por debajo de los 80 mg/dl.
- La liberación de glucagón y adrenalina aumenta cuando la concentración de glucosa plasmática desciende por debajo de 65 ó 70 mg/dl.
- Las secreciones de hormona de crecimiento y cortisol se intensifican con concentraciones plasmáticas de glucosa menores de 60 mg/dl.

Estas respuestas hormonales comienzan antes de que se observe una neuroglucopenia manifiesta. Es posible detectar alteraciones cognitivas precoces en sujetos normales con concentraciones plasmáticas de glucosa de *entre 50 y 55 mg/dl*^{6,26,38-40}, mientras que la aparición de síntomas más severos precisa de concentraciones de glucosa menores de 45 ó 50 mg/dl²⁷. En comparación, el umbral para la aparición de sintomatología en diabéticos mal controlados puede ser mayor, siendo de media de 80 mg/dl⁴⁰. La hiperglucemia crónica puede ser la responsable de este cambio al disminuir el número de transportadores de glucosa en el cerebro, posibilitando así la aparición de neuroglucopenia con concentraciones plasmáticas de glucosa mayores⁴¹.

Hiperglucemia

La aparición de hiperglucemia suele venir precedida de la existencia de un déficit de insulina con o sin resistencia a la misma, unas condiciones que se dan en pacientes con diabetes mellitus^{5,42,43}. Además de los efectos directos en el metabolismo de la glucosa, la carencia de insulina también contribuye al desarrollo de hiperglucemia al promover la secreción de glucagón y, en menor grado, de catecolaminas y hormona de crecimiento^{3,33,44-46}. El mecanismo de estas alteraciones secundarias no se conoce por completo.

Una secuencia característica de hechos se observa al aumentar la severidad de la enfermedad. La concentración plasmática de glucosa es *inicialmente normal en el ayuno*, dado que la baja secreción de insulina es apropiada en este contexto. Sin embargo, la respuesta insulínica a una carga de glucosa está alterada (debido al descenso de la secreción en la diabetes de tipo 1 y al descenso de la sensibilidad y de la secreción en la diabetes de tipo 2), y aparece la *hiperglucemia posprandial*^{6,47}. Esto se debe sobre todo a un descenso en la utilización periférica de la glucosa en el músculo esquelético⁴⁷. En comparación, la producción hepática de glucosa está al principio apropiadamente

suprimida, como consecuencia de dos factores: (1) el hígado está perfundido por la vena porta, que tiene una concentración de insulina mucho mayor que la de la sangre arterial⁴⁸, y (2) el efecto hepático requiere solamente de la mitad de la concentración de insulina que la estimulación de la captación de glucosa a nivel periférico⁷.

Un déficit más severo de insulina se asocia con *hiperglucemia en el ayuno* debido a un aumento en la producción hepática de glucosa^{5,24,49}. Este problema se debe fundamentalmente a un aumento en la neoglucogénesis, mientras que la contribución del aumento en la glucogenólisis es limitado por la rápida depleción de los depósitos de glucógeno^{24,49}. El aumento de la producción de glucosa en este contexto se deriva en parte de la liberación de alanina por el músculo esquelético; por lo tanto, la hiperglucemia del ayuno puede representar un estado hipercatabólico con pérdida de masa corporal. Por ejemplo, la producción hepática de glucosa en pacientes con diabetes mal controlada (glucemia en ayuno mayor de 250 mg/dl) se incrementa a niveles que *doblan los de sujetos normales en ayuno, pese a la presencia de hiperglucemia*^{5,24,49}. La magnitud de esta anomalía se pone de manifiesto cuando se tiene en cuenta que, en sujetos normales, aumentos mínimos en la glucemia aumentan la secreción de glucosa y suprimen la producción de glucosa por parte del hígado en un 70 % o incluso más^{24,25}.

Papel del glucagón. Además de la importancia del déficit de insulina y/o resistencia, la elevación de la neoglucogénesis hepática en diabetes descompensadas depende en gran parte de la hipersecreción de glucagón^{1,4}. Como se ha mencionado con anterioridad, el glucagón promueve la neoglucogénesis disminuyendo la formación de fructosa 2,6-bisfosfato, intensificando así la conversión de fructosa 1,6-bisfosfato en glucosa (Fig. 25-2)^{1,4,19}. Este efecto interacciona de modo sinérgico con el déficit de insulina, dado que este último aumenta la llegada de precursores neoglucogénicos (alanina y glicerol) al hígado.

La importancia del glucagón en este contexto se evidencia con la observación de que la hiperglucemia en el ayuno en sujetos con déficit de insulina puede ser atenuada de forma marcada si se evita la liberación de glucagón, bien con la administración de somatostatina o bien en presencia de un tumor productor de la misma^{3,50}. Sin embargo, *el exceso de glucagón no lleva por sí solo a una hiperglucemia marcada*, dado que sus efectos se contrarrestan por la secreción normal de insulina⁵¹. Los pacientes con tumores productores de glucagón tienen habitualmente una hiperglucemia leve que se controla fácilmente con dieta, antidiabéticos orales o insulina y que no se asocia a la aparición de cetoacidosis.

Los incrementos en la liberación de adrenalina y hormona de crecimiento inducidos por el déficit de insulina⁴⁶ también contribuyen al desarrollo de hiperglucemia^{31,33}. Estas hormonas potencian la neoglucogénesis, disminuyen la captación periférica de glucosa y aumentan el aporte de alanina y glicerol al hígado (Fig. 25-1)³¹⁻³³. Además, la liberación de adrenalina y cortisol aumenta aun más con el estrés³³. Esto puede explicar el hecho de que los problemas agudos como las infecciones o la depleción de volumen sean los factores precipitantes más comunes en pacientes con cetoacidosis diabética o hiperglucemia no cetósica^{52,53}.

Cetoacidosis

Cuando la disminución del efecto insulínico impide la utilización de la glucosa (como en el ayuno o en la diabetes mellitus), el hígado produce cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos como forma de energía alternativa^{2,54}. Esta adaptación preserva los depósitos de proteínas corporales⁵⁴. Si no hubiera cuerpos cetónicos se necesitaría una mayor neoglucoogénesis, que tiene lugar en gran medida a partir de la alanina liberada de las proteínas del músculo esquelético⁵⁵.

Se requieren dos pasos básicos para que haya cetogénesis (Fig. 25-3)^{1,2,4}. En primer lugar, ha de aumentar la lipólisis para *intensificar el aporte de ácidos grasos libres al hígado*. Esto se logra por medio de cambios hormonales que son similares a aquellos responsables de la hiperglucemia-déficit de insulina⁵⁶ y, en menor grado, adrenalina, noradrenalina, hormona de crecimiento y cortisol^{33,57,58}.

En segundo lugar, *ha de alterarse el metabolismo hepático* para que tenga lugar la formación de cuerpos cetónicos. El exceso de ácidos grasos por sí solo es insuficiente, dado que pueden ser metabolizados en el citosol para dar triglicéridos^{1,2}. El paso limitante en la cetogénesis hepática es la entrada en la mitocondria del ácido graso-CoA, un proceso regulado por la enzima citosólica *carnitín palmitoil transferasa* (CPT; Fig. 25-3). La actividad de esta enzima parece *variar inversamente con los niveles de malonil CoA*^{2,4,59}, que puede unirse a la subunidad reguladora de la CPT⁴. En un estado de buena alimentación, el malonil CoA es relativamente abundante, la actividad de la CPT es baja y la síntesis de cuerpos cetónicos no tiene lugar incluso en presencia de ácidos grasos libres.

Esta situación se invierte en la diabetes descompensada, dado que los niveles de malonil CoA son bajos, aumenta la actividad de la CPT y puede existir síntesis de cuerpos cetónicos. El exceso de glucagón parece tener un importante papel en esta respuesta hepática, disminuyendo la producción de malonil CoA tanto por disminuir la disponibilidad de piruvato para la formación de acetil CoA (dado que la producción de piruvato a partir de glucosa está impedida, Fig. 25-2)⁴ como por disminuir la actividad de la acetil CoA carboxilasa, la enzima que convierte el acetil CoA en malonil CoA (Fig. 25-3)^{2,4,60}. En comparación, la insulina tiene un menor efecto intrahepático^{56,61}, y la adrenalina no parece estimular la cetogénesis hepática, incluso en grandes concentraciones⁵⁷.

El ácido acetoacético es la primera cetona formada. Puede ser reducida a ácido β -hidroxibutírico o ser descarboxilado no enzimáticamente a acetona⁶². La acetona es químicamente neutra, pero las otras cetonas son ácidos orgánicos, y su acumulación produce acidosis metabólica. El grado de acumulación de cetoácidos es limitado en el ayuno, habitualmente a una concentración menor de 12 meq/L^{63,64}. Esta limitación puede estar mediada en parte por la estimulación en la liberación de insulina inducida por los cuerpos cetónicos⁶⁵, que disminuye la disponibilidad de ácidos grasos libres. En contraste, puede aparecer acidosis metabólica severa en diabéticos con déficit de insulina, dado que no tiene lugar el incremento secundario en la liberación de insulina^{66,67}.

Se ha propuesto que el descenso en la utilización de cuerpos cetónicos contribuye a la acidosis en la diabetes descompensada⁶⁸. Se desconoce la importancia de este factor, ya que la utilización de cuerpos cetónicos en diabéticos es similar a la de los sujetos en ayuno, al menos hasta que los niveles plasmáticos exceden de 12 meq/L⁶⁴.

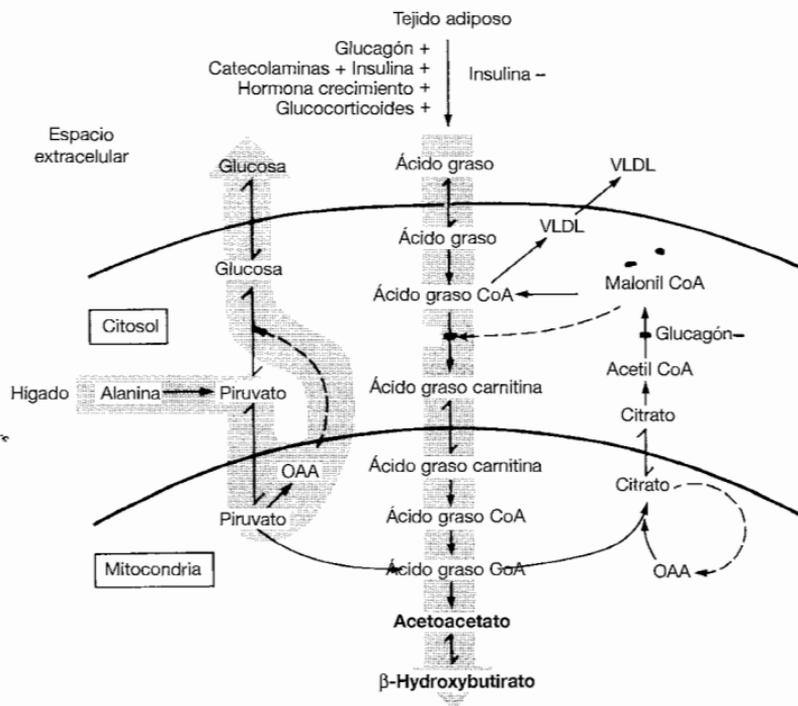


Figura 25-3. Resumen del metabolismo hepático de los carbohidratos y los ácidos grasos en la diabetes descompensada, un estado hipoinsulínico con glucagón alto. En este contexto se producen dos cambios: el aporte de ácidos grasos libres al hígado está estimulado, sobre todo debido al déficit de insulina, y los niveles hepáticos de malonil CoA son bajos. Este último efecto está mediado en gran parte por el glucagón, que disminuye tanto la formación de acetil CoA (dado que la síntesis de piruvato a partir de glucosa está descendida (Fig. 25-2), como la actividad de la acetil CoA-carboxilasa, que normalmente transforma el acetil CoA en malonil CoA. El efecto neto es la activación de la actividad de la carnitina palmitoil-transferasa (CPT), debido a la desaparición del efecto inhibitorio del malonil CoA. Como resultado, la creciente cantidad de ácidos grasos libres que llega al hepatocito es capaz de entrar en la mitocondria y metabolizarse hacia cuerpos cetónicos. Las vías metabólicas son diferentes en un estado de buena nutrición, dado que la secreción de glucagón está disminuida, los niveles de piruvato y de malonil CoA son altos y la actividad de la CPT es baja. En este contexto, cualquier ácido graso que llegue al hígado permanecerá en el citosol y será convertido en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). (Adaptado de Cahill GF Jr, *Kidney Int* 20:461, 1982. Reimpreso con autorización del *Kidney International*.)

Hipovolemia

La hipovolemia es un hallazgo casi invariablemente asociado a la hiperglucemia marcada y está inducida fundamentalmente por la glucosuria. A medida que va aumentando la carga de glucosa filtrada (la tasa de filtración glomerular, TFG, controla la concentración plasmática de glucosa), llega un momento en que excede la capacidad de reabsorción tubular (véase Cap. 3). Como resultado, la glucosa permanece en la luz tubular y actúa como un diurético osmótico, aumentando las pérdidas urinarias de agua y electrolitos⁶⁶.

En pacientes con hiperglucemia severa, la pérdida de fluido puede llegar a ser de 8 a 10 litros (casi el 25% del agua corporal total) y producir una insuficiencia circulatoria⁶⁹.

Además de producir depleción de volumen, la diuresis osmótica se asocia con una pérdida mayor de agua que de Na^+ y K^+ ⁷⁰. Esto eleva aun más la osmolalidad plasmática^{52,71}, contribuyendo con frecuencia a la aparición de alteraciones neurológicas (véase «Síntomas» más adelante).

Insuficiencia renal

La hipovolemia también reduce la función renal, lo cual constituye una alteración extremadamente importante, dado que el riñón puede modificar muchas de las anomalías metabólicas de la cetoacidosis diabética (Tabla 25-1). El mantenimiento de una función renal relativamente normal es en parte beneficioso, porque la hiperglucemia y la acidosis son minimizadas por la excreción de parte del exceso de ácido y glucosa en la orina. Por ejemplo, el β -hidroxibutirato (el cuerpo cetónico más importante) tampona los iones H^+ secretados para dar ácido β -hidroxibutírico o puede ser excretado con NH_4^+ (otra fuente de secreción de ácido). En un estudio de pacientes con cetoacidosis diabética, la producción media de cuerpos cetónicos fue de 51 meq/h, mientras que la excreción neta de ácido en forma de aniones cetónicos fue de 15 meq/h⁷². Por lo tanto, el 30% de los cetoácidos generados fueron excretados en la orina, limitando la severidad de la acidosis metabólica. (Un segundo mecanismo protector es la conversión de ácido acetoacético a acetona, que neutraliza otro 15% al 25% de la carga de ácido)^{62,72}.

Por otro lado, la pérdida de β -hidroxibutirato con Na^+ o K^+ es en parte perjudicial. En la mayor parte de los casos *la cetoacidosis se corrige a sí misma*, dado que el metabolismo inducido por insulina del exceso de aniones cetónicos produce la regeneración del HCO_3^- ^{67,73}. Sin embargo, el grado de esta compensación está disminuido si estos aniones se pierden en la orina⁶⁷. La cetonuria también exacerba la depleción de volumen y K^+ .

Una función renal normal en pacientes con cetoacidosis diabética puede ser perjudicial por una segunda razón: potencia la diuresis osmótica. Esta relación puede ilustrarse por la respuesta de los pacientes con insuficiencia renal avanzada (incluyendo aquellos que se encuentran ya en diálisis) a la diabetes descompensada^{71,74,75}. La concentra-

Tabla 25-1. Efectos de la cetoacidosis diabética en pacientes con función renal normal

Beneficiosos

Excreción de parte del exceso de glucosa

Excreción de parte del exceso de ácidos, como ácido β -hidroxibutírico o sal de NH_4^+ y β -hidroxibutirato (o en menor grado, acetoacetato)

La pérdida de K^+ protege frente a la hiperpotasemia inicial

Perjudiciales

Depleción de volumen

Exacerbación de la hiperosmolalidad

Pérdida de sales de Na^+ o K^+ y β -hidroxibutirato, con la consiguiente depleción de volumen y de K^+ , y pérdida de HCO_3^- potencial

La pérdida de K^+ contribuye a una marcada depleción de K^+

ción plasmática de glucosa puede exceder de 1.000 o 1.500 mg/dl en este contexto, dado que el exceso de glucosa no puede ser excretado. Pese a esta hiperglucemia severa, no es habitual observar depleción de volumen ni hiperosmolalidad marcada debido a la ausencia de diuresis osmótica. Como resultado, es infrecuente observar sintomatología neurológica⁷¹ a menos que haya existido un ascenso rápido en la concentración plasmática^{74,76}.

El riñón también desempeña un papel importante en el balance de K^+ en pacientes hiperglucémicos. La tríada compuesta por flujo distal aumentado (debido a la diuresis osmótica), cetonuria e hiperaldosteronismo inducido por la hipovolemia conduce a un aumento en las pérdidas renales de K^+ , que son las responsables en gran parte del marcado déficit de K^+ observado en estos pacientes (véase «Tratamiento» más adelante)^{42,69}. Sin embargo, en cierto sentido este efecto es protector. Inicialmente existe hiperpotasemia en pacientes con cetoacidosis diabética o hiperglucemia no cetósica⁶⁹, tanto por el incremento en la P_{osm} (que arrastra agua fuera de las células como por el déficit de insulina, que dificulta la entrada de K^+ en las células (véase Cap. 12)^{77,78}. La depleción de K^+ concurrente limita el grado de aparición de hiperpotasemia. Por otro lado, en pacientes en diálisis no existe pérdida renal de K^+ , y la hiperglucemia severa puede producir hiperpotasemia severa (concentración plasmática de entre 8 y 9 meq/L)⁷⁹.

Concentración plasmática de sodio

En la hiperglucemia aparecen cambios variables en la concentración plasmática de sodio. Dado que la glucosa entra en las células lentamente, un aumento en la concentración plasmática de glucosa incrementa la P_{osm} efectiva y saca agua de las células hacia el espacio extracelular (EEC; véase Fig. 22-1e).

Los cálculos fisiológicos indican que la concentración plasmática de sodio cae 1 meq/l por cada 62 mg/dl que aumenta la concentración plasmática de glucosa⁸⁰. Sin embargo, este factor de corrección estándar no había sido verificado de forma experimental. En un intento de abordar esta cuestión, se indujo hiperglucemia en seis sujetos sanos por medio de la administración de somatostatina (para bloquear la secreción endógena de insulina) y una solución glucosada hipertónica⁸¹. Se observó una relación no lineal entre los cambios en las concentraciones de glucosa y sodio. La proporción 1:62 se cumplía cuando la concentración plasmática de glucosa era menor de 400 mg/dl. Con concentraciones de glucosa mayores, aparecía una mayor reducción en la concentración plasmática de sodio. Una relación global de 1:42 (2,4 meq/L de reducción en la concentración plasmática de sodio por cada 100 mg/L de ascenso en la glucosa plasmática) proporciona un mejor estimador para esta asociación que la habitual proporción de 1:62.

Si, por ejemplo, la concentración plasmática de glucosa es de 1.000 mg/dl (930 mg/dl por encima de lo normal), entonces la concentración plasmática de sodio debería descender unos 22 meq/L, de 140 a 118 meq/L. La P_{osm} efectiva en este contexto puede ser estimada a partir de (véase pág. 247)

$$P_{osm} \text{ efectiva} \cong \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático} + \frac{[\text{glucosa}]}{18}$$

$$\cong 292 \text{ mosmol/kg}$$

Esto demuestra de nuevo que la hiperglucemia sola, como ocurre en pacientes en diálisis, no produce una hiperosmolalidad marcada ($P_{\text{osm}} \geq 330$ mosm/kg), dado que el aumento en la P_{osm} está en parte contrarrestado por la salida de agua fuera de las células^{71,75,76}. Sin embargo, en los pacientes en diálisis existe de forma característica una expansión de volumen entre sesiones de diálisis, y la salida de agua por efecto osmótico puede precipitar la aparición de edema de pulmón en algunos casos⁷⁴.

En muchos pacientes la concentración plasmática de Na^+ difiere del valor esperado a partir del grado de hiperglucemia. La concentración plasmática de Na^+ y por lo tanto la P_{osm} efectiva suelen ser mayores de lo esperado debido a la pérdida de agua libre inducida por la diuresis osmótica⁶⁹. Por otro lado, puede aparecer pseudohiponatremia en pacientes con marcada hiperlipidemia. La presencia de un suero lactoscente debe hacer sospechar al clínico esta posibilidad, que puede ser confirmada determinando la P_{osm} (véase pág. 713). Esta última será sustancialmente mayor de la estimada a partir de la concentración plasmática de Na^+ , glucosa y urea.

ETIOLOGÍA

Existen dos síndromes principales de hiperglucemia sintomática en humanos: la *cetoacidosis diabética* (CAD) y la *hiperglucemia no cetósica* (HNC)^{42,69,82}. Estas patologías están habitualmente en relación con la diabetes mellitus de tipo 1 ó 2, pero pueden también aparecer tras el uso de determinados fármacos o tras una pancreatectomía total (véase más abajo).

Los factores responsables de la ausencia de cetoacidosis en la HNC no se conocen por completo. Un factor propuesto es la diferente sensibilidad de los metabolismos de los lípidos y la glucosa a los efectos de la insulina. Estudios en humanos indican que la concentración de insulina necesaria para suprimir la lipólisis es diez veces menor que la necesaria para promover la utilización de glucosa⁸³. Por lo tanto, con una deficiencia moderada hay suficiente insulina para bloquear la lipólisis, pero no para incrementar la utilización de glucosa. El resultado es la aparición de hiperglucemia sin cetoacidosis, dado que incluso los niveles altos de glucagón no producen cetoacidosis si no aumenta la liberación de ácidos grasos libres. Por otro lado, la lipólisis será mayor cuanto mayor sea el déficit de insulina, y aparecerá cetoacidosis con el aumento en la concentración plasmática de glucosa.

El hallazgo por algunos autores de que los pacientes con CAD tienden a tener niveles de ácidos grasos libres mayores que los pacientes con HNC concuerda con este modelo^{69,84,85}. Además, la CAD tiende a ocurrir en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (insulinodependiente), que producen poca o ninguna insulina endógena. En contraste, la HNC aparece fundamentalmente en pacientes mayores (edad media entre 60 y 65), en los que los niveles de insulina son bajos pero no ausentes, y en los que no existen antecedentes o bien son de una diabetes mellitus de tipo 2 (no insulinodependiente) leve^{53,82,86}.

Sin embargo, algunos autores no han sido capaces de demostrar estas diferencias en la concentración de insulina plasmática^{87,88}, y la CAD puede aparecer en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2⁸⁹. Es posible que estos resultados contradictorios repre-

senten una relación inconsistente entre la secreción de insulina y los niveles plasmáticos de insulina, y que la medición del péptido C (en vez de la insulina) sea un mejor reflejo de la liberación de insulina⁸⁵. Como posibilidad alternativa, la formación de cetonas puede ser debida a una síntesis hepática más eficiente (en vez de a un aumento en la liberación de ácidos grasos libres), que posiblemente resulta de un aumento en la proporción glucagón/insulina en la vena porta.

Independientemente del mecanismo de aparición, es importante enfatizar que la CAD y la HNC no son entidades distintas entre sí, sino que representan dos extremos del espectro de hallazgos en los pacientes con déficit de insulina⁸⁵.

Tanto la CAD como la HNC suelen estar precipitadas por distintos tipos de estrés (infección, hipovolemia, cirugía, trauma emocional), que actúan en parte incrementando la secreción de catecolaminas, glucagón y cortisol^{53,69,82}. La falta de tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales o la ausencia de modificación del tratamiento cuando la concentración de glucosa es escasamente controlada suele ser con menor frecuencia la causa. La HNC puede ser inducida en diabéticos tras sobrecargas de glucosa, como sucede en la diálisis peritoneal⁷¹. Esta complicación es más frecuente cuando se administran soluciones de glucosa hipertónica (como el glucosado al 4,25%) y puede prevenirse con la monitorización de la concentración plasmática de glucosa y con la adición de insulina al baño de diálisis⁹⁰.

Tanto la CAD como la HNC pueden inducirse en pacientes no diabéticos. Por ejemplo, puede aparecer CAD tras una pancreatectomía total⁹¹, mientras que aparece HNC tras una marcada sobrecarga de glucosa en pacientes con patologías agudas^{92,93} o tras la administración de suero glucosado para reponer las pérdidas urinarias de agua en la diabetes insípida⁹⁴. En este último contexto, la cantidad de glucosa infundida puede ser tan grande que exceda la capacidad metabólica máxima normal.

SÍNTOMAS

En el paciente con hiperglucemia aparecen síntomas relacionados con la hiperosmolalidad, la depleción de volumen y, en la CAD, acidosis metabólica. La severidad de estos síntomas es habitualmente proporcional al grado y duración de la hiperglucemia. Sin embargo, en algunos pacientes estos hallazgos pueden estar enmascarados por los síntomas asociados a la enfermedad aguda que desencadena el estado de hiperglucemia.

Los síntomas iniciales asociados a la hiperglucemia son poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Esta tríada característica se debe a la combinación de la diuresis osmótica glucémica y la hipovolemia. En los pacientes más gravemente enfermos pueden aparecer alteraciones neurológicas focales o generalizadas, incluyendo letargia, nerviosismo, estupor, déficit motores o sensitivos y coma^{69,95,96}.

Estos síntomas y la respuesta cerebral son similares a aquellos observados cuando la hiperosmolalidad se debe a hipernatremia (véase Cap. 24)⁹⁵. El incremento en la P_{osm} causa inicialmente salida de agua de las células, produciendo deshidratación intracelular, que es de mayor importancia en el cerebro. Sin embargo, en unas 4 a 6 horas el volumen celular cerebral empieza a corregirse como resultado de la generación de *nuevos osmoles* que meten agua de nuevo dentro de las células⁹⁵.

Los mecanismos subyacentes a esta respuesta han sido estudiados con mayor profundidad en la hipernatremia. Inicialmente existe movimiento de Na^+ y K^+ hacia el cerebro, en parte por la formación de líquido cerebroespinal^{95,97}. Sin embargo, si esta fuera la única adaptación, las alteraciones en las concentraciones de los cationes intracelulares tendrían un efecto perjudicial en la actividad de las proteínas celulares⁹⁸. Esto se evita con la generación de solutos denominados *idosmoles* (u osmoles idiogénicos), que no interfieren con la función de las proteínas cuando aumenta su concentración^{98,99}. En el cerebro, el inositol y los aminoácidos glutamina y glutamato parecen constituir la parte principal de la respuesta protectora ante una elevación en la concentración plasmática de Na^+ ^{100,101}. En la hiperglucemia se generan nuevos solutos⁹⁵, pero todavía no está determinado si son similares a los inducidos por la hipernatremia.

Pese a la preservación del volumen cerebral, la severidad de los síntomas neurológicos en la CAD y la HNC son proporcionales al grado de hiperosmolalidad⁹⁶. Así, no suele aparecer coma a menos que la P_{osm} efectiva (que es la P_{osm} medida menos $\text{BUN}/2,8$ dado que la urea es un osmol inefectivo) sea mayor de 320 a 330 mosm/kg.⁷⁵⁹⁶ Por ejemplo, en la HNC la glucemia frecuentemente excede 1.000 mg/dl, la osmolalidad efectiva plasmática puede alcanzar 380 mosmol/kg y las alteraciones neurológicas (que incluyen la aparición de coma entre el 25% y el 50% de los casos) son frecuentemente la causa de precisar atención médica^{1,69,86,96}. Este grado de hiperosmolalidad aparece con menor frecuencia en la CAD, donde la concentración plasmática de glucosa raramente excede de 800 mg/dl^{1,69}.

La mayor severidad de la hiperglucemia en la HNC parece ser el reflejo de al menos dos factores. En primer lugar, los pacientes con HNC son de mayor edad y frecuentemente tienen la función renal alterada. En contraste, la CAD aparece de forma habitual en pacientes jóvenes con diabetes mellitus de tipo 1 con una TFG que, en los primeros 5 años de la enfermedad, es hasta un 50% más alta de lo normal¹⁰². Como resultado, estos pacientes tienen una mayor capacidad para excretar glucosa que aquellos con HNC, un mecanismo que limitará el grado de hiperglucemia. En segundo lugar, en los pacientes con CAD aparecen antes los síntomas relacionados con la acidosis metabólica (como la disnea), que los síntomas relacionados con la hiperosmolalidad.

Los síntomas y signos producidos por la hipovolemia y la acidosis metabólica se discuten en los Capítulos 14 y 19. La insuficiencia circulatoria con hipotensión o *shock* es relativamente frecuente en la HNC y en la CAD como resultado de la marcada pérdida de líquidos y, en esta última, de la acidosis severa, dado que el pH arterial está con frecuencia por debajo de 7,10^{66,67}.

Además de la sintomatología existente al diagnóstico, puede aparecer deterioro neurológico y edema cerebral tras la reposición de volumen y la administración de insulina en determinados casos (véase «Tratamiento» más adelante)^{103,104}.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y la exploración física aportan importantes datos que deben hacer sospechar la existencia de diabetes mellitus descompensada. Por ejemplo, ha de sospecharse la existencia de hiperglucemia en cualquier paciente que refiera poliuria, polidip-

sia y pérdida de peso. La presencia de hiperventilación y olor cetósico en el aliento sugiere la presencia de cetoacidosis. Además, la hiperglucemia (y la hipoglucemia) deben incluirse en el diagnóstico diferencial de todo paciente comatoso.

Una vez que existe sospecha clínica, el diagnóstico puede ser fácilmente confirmado midiendo la concentración plasmática de glucosa directamente o utilizando tiras reactivas, que también pueden utilizarse para detectar la presencia de glucosuria, cetonuria y cetonemia. Si existe una reacción de cuatro cruces con plasma no diluido o diluido 1:1 con suero salino debe asumirse la existencia de algún grado de cetoacidosis. Sin embargo, las tabletas de nitroprusiato utilizadas en este test *reaccionan con acetoacetato y acetona, pero no con β -hidroxibutirato*. La proporción β -hidroxibutirato/acetoacetato es de 3:1 en la CAD, pero puede alcanzar 8:1 en la cetoacidosis alcohólica o si coexiste una acidosis láctica¹⁰⁵. En esta última patología, por ejemplo, el estado redox alterado que promueve la conversión de piruvato a lactato también facilita la conversión de acetoacetato a β -hidroxibutirato.

Por lo tanto el nitroprusiato puede subestimar la severidad de la cetoacidosis. Una manera indirecta de superar este problema es añadir unas gotas de peróxido de hidrógeno a la muestra de orina. Esto convierte el β -hidroxibutirato en acetoacetato, que puede entonces ser detectado por el nitroprusiato¹⁰⁶. Una alternativa es determinar directamente la concentración de β -hidroxibutirato en sangre, utilizando por ejemplo el sistema de detección KetoSite (GDS Diagnostics, Elkhart, IN).

Otro problema para el diagnóstico son los fármacos con sulfhidrilos, como la penicilamina y el captoprilo. Estos fármacos interactúan con el reactante de nitroprusiato para dar un resultado falsamente positivo en el test de cetonas¹⁰⁷. Por lo tanto un resultado positivo para cetonuria o cetonemia es válido en pacientes tratados con captoprilo. En este contexto, el diagnóstico de CAD debe hacerse basándose en parámetros clínicos (acidosis metabólica con gap aniónico aumentado sin otra explicación en un paciente con diabetes descompensada), o determinando directamente los niveles de β -hidroxibutirato.

La presencia de cetoacidosis debe también sospecharse en cualquier paciente con una acidosis metabólica con gap aniónico aumentado. Como hemos expuesto en la página 586, existe una relación variable entre el incremento en el gap aniónico y el descenso en la concentración plasmática de HCO_3^- en la CAD. En particular, la pérdida de la sal sódica o potásica del β -hidroxibutirato (o del acetoacetato) *disminuirá el gap aniónico sin afectar la excreción de H^+ , ni por tanto la severidad de la acidosis*^{73,108}. Así, los pacientes que mantienen una función renal relativamente normal pueden tener una marcada cetonuria y mostrar una combinación de acidosis metabólica severa con un gap aniónico poco aumentado. Se observa una acidosis metabólica con un gap aniónico verdaderamente normal (hiperclorémica) una vez que se inicia el tratamiento con insulina. En este contexto el exceso en el gap aniónico desaparece al metabolizarse los cuerpos cetónicos, pero persiste cierto grado de acidosis por la pérdida potencial de HCO_3^- al dejar de excretarse aniones cetónicos en la orina^{73,108}.

En pacientes tratados con diuréticos o con vómitos pueden aparecer alteraciones más complejas del equilibrio ácido-base. La alcalosis metabólica coexistente en este contexto contrarresta parcial o incluso totalmente la cetoacidosis, y el pH extracelular dependerá de la severidad relativa de los dos trastornos¹⁰⁹. Incluso aunque el paciente

esté inicialmente alcalótico, el gap aniónico elevado y la presencia de hiperglucemia deben hacer sospechar la presencia de una cetoacidosis subyacente.

Aunque pueda sospecharse la presencia de una diabetes mellitus descompensada por los hallazgos antes mencionados, no debe iniciarse el tratamiento hipoglucemiante con insulina hasta confirmar la presencia de hiperglucemia. El *hallazgo aislado de glucosuria o cetonemia no significa necesariamente que exista hiperglucemia, y la administración de insulina puede ser peligrosa*¹¹⁰. Los pacientes diabéticos, particularmente los insulino dependientes, pueden estar en coma debido a una disminución en vez de un aumento de la concentración plasmática de glucosa. Si el paciente no ha vaciado su vejiga en unas horas, la orina puede contener glucosa que refleja la existencia de hiperglucemia previa. La administración de insulina en este contexto disminuirá aun más la concentración plasmática de glucosa y puede producir un deterioro neurológico y la muerte.

Cuando exista la duda de la presencia de hiperglucemia o hipoglucemia, es siempre más seguro administrar glucosa (50 ml de glucosa al 50% i.v.) inmediatamente tras la extracción de sangre para determinar la concentración plasmática de glucosa. Esto mejorará de forma evidente la situación del paciente hipoglucémico, y no será dañino para el paciente hiperglucémico.

Además de la diabetes mellitus, el alcoholismo (cuando se acompaña de un descenso en la ingesta de carbohidratos) también puede producir una cetoacidosis severa (véase pág. 600)^{111,112}. En este caso, la concentración plasmática de glucosa es menor de 250 mg/dl y puede ser inferior a 100 mg/dl. Otras causas de acidosis metabólica con gap aniónico aumentado que deben excluirse en el paciente alcohólico son la intoxicación por metanol y etilenglicol (véanse págs. 607-610)¹¹³.

El tratamiento de la cetoacidosis alcohólica es la administración de glucosa, que suprime la secreción de glucagón y estimula la de insulina, al disminuir tanto la lipólisis como la cetogénesis hepática. Dado que la concentración de glucosa plasmática frecuentemente es normal, la administración de insulina exógena no está indicada, ya que puede producir hipoglucemia severa.

TRATAMIENTO

El tratamiento ha de dirigirse hacia cada una de las alteraciones metabólicas que puedan estar presentes en el paciente hiperglucémico: hiperosmolalidad, cetoacidosis, hipovolemia y depleción de potasio y fósforo^{1,42}. Dado que el déficit absoluto o relativo de insulina es el responsable de la mayoría de estos problemas, la administración de insulina y la repleción de volumen son la base del tratamiento. Para valorar el efecto del tratamiento debe medirse la concentración plasmática de glucosa cada 2 horas y los electrolitos plasmáticos y el pH arterial cada 2 a 4 horas, hasta que el paciente se encuentre fuera de peligro.

Insulina

La insulina actúa corrigiendo la hiperglucemia, disminuyendo la producción de cuerpos cetónicos (bajando tanto la lipólisis como la secreción de glucagón), y quizá incre-

mentando la utilización de cuerpos cetónicos. El mayor efecto de la insulina sobre el metabolismo de glucosa es disminuir la producción hepática de glucosa (neoglucogénesis) y potenciar la utilización periférica (que requiere una mayor concentración de insulina⁷, siendo cuantitativamente de menor importancia)^{49,114}. El efecto neto es que la concentración plasmática de glucosa habitualmente *desciende a una velocidad máxima de 65 a 125 mg/dl/h*¹¹⁴⁻¹¹⁷.

Aunque una corrección más rápida no es necesariamente deseable, esta respuesta parece reflejar un grado significativo de resistencia a la insulina. Puede inducirse un estado hiperglucémico (concentración plasmática de glucosa de hasta 650 mg/dl) en sujetos normales con la combinación de somatostatina (que bloquea la liberación de insulina) y glucosa^{81,117}. La subsecuente administración de insulina puede disminuir los niveles plasmáticos de glucosa incluso a 500 mg/dl/h, una diferencia que no puede explicarse por una excreción urinaria de glucosa más rápida¹¹⁷. El mecanismo de resistencia a la insulina en pacientes diabéticos es probablemente multifactorial, e incluye una resistencia tisular primaria en la diabetes de tipo 2⁵, unos niveles inicialmente altos de glucagón y posiblemente la hiperosmolalidad por sí misma¹¹⁸. Los sujetos normales sufrieron una hiperglucemia aguda, poco tiempo para desarrollar diuresis osmótica, y por lo tanto una menor P_{osm} de la que habitualmente existe en la CAD o la HNC.

El efecto de la insulina en el tejido adiposo precisa de una concentración de insulina mucho menor de la necesaria para utilizar la glucosa⁸³; como resultado, una dosis de insulina que corrija la hiperglucemia normalizará también el metabolismo de los cuerpos cetónicos. La utilización de los cuerpos cetónicos tiende a revertir la acidosis metabólica, dado que el metabolismo de los aniones cetónicos produce la regeneración del HCO_3^- ⁶⁶. Aunque esto ocurre de forma relativamente rápida en las primeras 5 a 10 horas, la acetona se elimina más lentamente (en parte por vía pulmonar) y puede permanecer en la sangre más de 36 h¹¹⁹. Por lo tanto, la presencia de cetonemia y cetonuria no es necesariamente indicativa de un fracaso en la terapia con insulina.

La mayoría de pacientes con CAD o HNC severa son tratados con pautas de insulina rápida a bajas dosis en las que la cantidad total de insulina administrada es habitualmente entre 40 y 100 unidades^{114-116,120,121}. Los requerimientos de insulina no parecen ser sustancialmente diferentes en la CAD y la HNC⁶⁹. Debe administrarse inicialmente una dosis de carga de 15 a 20 unidades, seguidas de 8 a 15 unidades/h hasta que estén razonablemente bajo control las alteraciones bioquímicas. Pueden utilizarse dosis mayores (como 50 a 100 unidades/2 h), pero habitualmente no disminuyen la concentración plasmática de glucosa más rápidamente^{115,116,120}. Aunque los diabéticos son frecuentemente resistentes a la insulina¹¹⁷, la similar eficacia de los regímenes con altas y bajas dosis sugiere que ambas dosis saturan los receptores de membrana y que la resistencia a la insulina se debe generalmente a un defecto posreceptor^{1,5}. Sin embargo, algunos pacientes no responden a dosis bajas de insulina; en este contexto, la dosis debe incrementarse a un nivel adecuado para controlar la concentración plasmática de glucosa.

La insulina regular o rápida puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular; estas vías parecen tener una eficacia similar en la corrección de la hiperglucemia y la cetoacidosis¹²¹. Los pacientes hospitalizados habitualmente son tratados de forma inicial con insulina intravenosa. Debe emplearse una solución relativamente

concentrada para minimizar la absorción en el cristal y el plástico de las vías. Si, por ejemplo, se añaden 40 unidades de insulina rápida a 100 ml de salino isotónico, la infusión a 20-30 ml/h administrada en 8 a 12 unidades/h de insulina al paciente.

En pacientes con una hipovolemia marcada es conveniente *retrasar* la terapia con insulina 30 a 60 minutos hasta la administración de 1 ó 2 litros de fluidos. La insulina introduce glucosa y, debido al consiguiente descenso de la P_{osm} , agua dentro de las células, y puede exacerbar el grado de depleción de volumen extracelular si se aporta antes de comenzar la repleción de líquidos.

Fluidos

La pérdida media de volumen en la CAD es de 3 a 6 litros, pero puede llegar a 8-10 litros en la HNC^{1,69}. Con cada litro de agua únicamente se pierden unos 70 meq de cationes monovalentes (Na^+ y K^+), lo cual refleja la mayor pérdida de agua respecto a los solutos inducida por la diuresis osmótica. La repleción de fluidos habitualmente se inicia con *sueros salino isotónico*. Esta solución reemplaza las pérdidas de fluidos, corrige la depleción de volumen extracelular más rápido que el salino hipotónico, disminuye la P_{osm} (dado que es aún hipotónica respecto al paciente) y reduce la concentración plasmática de glucosa hasta 35 a 70 mg/dl/h¹²². Este último efecto resulta tanto de la hemodilución como del aumento en la pérdida renal de glucosa que aparece al mejorar la función renal.

La velocidad óptima de administración de salino isotónico depende de la situación clínica del paciente. Por ejemplo, deben infundirse fluidos lo más rápido posible a pacientes con *shock*. En comparación, los pacientes que no tengan un déficit de volumen extremo pueden ser replecionados de forma efectiva a una velocidad de 500 ml/h en las primeras 4 h, seguido de un aporte de 250 ml/h en las siguientes 4 h¹²³. No es necesaria una administración más rápida y puede de hecho retrasar la corrección de la acidosis, en parte por una reducción de la concentración plasmática de HCO_3^- por dilución¹²³.

El aumento en la perfusión renal lleva a una reducción en la concentración de nitrógeno ureico (BUN) y de creatinina. Aunque la concentración plasmática de creatinina generalmente varía inversamente a la TFG, este valor puede llevar a error en la CAD, dado que el acetoacetato es un cromógeno que es *medido como creatinina* en la prueba de laboratorio colorimétrica estándar. Como resultado, la concentración plasmática de creatinina puede estar falsamente elevada hasta 2 mg/dl o más, lo que llevaría a una marcada subestimación de la tasa de filtración glomerular¹²⁴. La metabolización del acetoacetato tras la administración de insulina descenderá rápidamente la concentración plasmática de creatinina medida hacia su valor real.

Aunque se comience con suero salino isotónico, la mayor parte de los pacientes pasan a recibir salino hipotónico en algún momento para corregir la pérdida de agua libre inducida por la diuresis osmótica. Sin embargo, no está claro el momento preciso para realizar el cambio, debido a la preocupación que existe respecto a la posible aparición de edema cerebral.

El edema cerebral es una rara complicación del tratamiento que aparece en las primeras 24 h después de iniciar el mismo^{103,104,125}. La primera manifestación clínica es la

cefalea; pueden aparecer síntomas neurológicos más severos (que incluyen la herniación cerebral y la muerte) hasta en un 3% de niños, sobre todo en aquellos tratados con fluidos relativamente diluidos¹²⁵. Casi todos los casos aparecen en pacientes menores de 20 años, y el edema cerebral sintomático es una complicación infrecuente en adultos¹⁰³. Sin embargo, el edema cerebral *subclínico* es mucho más frecuente que el sintomático, como se demuestra por la utilización de la tomografía computarizada (TC) y por el aumento en la presión del líquido cefalorraquídeo^{104,126,127}.

Los mecanismos responsables de la aparición de edema cerebral no se conocen por completo. La combinación de insulina y fluidos puede disminuir la concentración plasmática de glucosa a un máximo de 200 mg/dl/h ó 11 mosm/kg/h si no existe un aumento compensador en la concentración plasmática de Na^+ como resultado de la administración de fluidos relativamente diluidos. Esta rápida reducción en la P_{osm} puede, como en la hipernatremia (véase pág. 762), promover la entrada osmótica de agua en el cerebro^{104,125}. Estudios en experimentos con animales sugieren un papel primario de la disminución de la concentración plasmática de glucosa sin que la cetoacidosis tenga contribución alguna¹²⁸. Otros factores pueden también tener importancia, incluyendo un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica inducida por la hiperglucemia y quizá una hipoalbuminemia aguda dilucional¹³⁰.

Los estudios en animales diabéticos con una marcada hiperglucemia sugieren que la insulina por sí misma puede desempeñar un papel en la génesis del edema cerebral¹³¹. La disminución de la concentración plasmática de glucosa con insulina por debajo de 250 a 330 mg/dl puede conducir a la generación de osmoles nuevos (idogénicos) en las células cerebrales. Este aumento en la osmolalidad de la célula cerebral puede atraer agua al interior de las células y producir edema cerebral. La importancia de la insulina en este fenómeno viene sugerida por el hecho de que no existe generación de osmoles idogénicos cuando se reduce la concentración plasmática de glucosa sin insulina por medio de diálisis peritoneal¹³¹. Sin embargo, este modelo no es enteramente aplicable a humanos, dado que se ha descrito la aparición de edema cerebral coincidiendo con las cifras más altas de hiperglucemia¹⁰³.

En resumen, es probable que una reducción rápida en la concentración plasmática de glucosa y en la P_{osm} contribuyen normalmente a la aparición de edema cerebral leve^{104,125,128}. Sin embargo no está claro porqué únicamente un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan síntomas neurológicos severos¹⁰³.

La pauta óptima para la repleción segura de fluidos no está determinada. Sin embargo, las siguientes recomendaciones parecen útiles^{104,125}:

- La repleción de fluidos debe comenzar con suero salino isotónico, que ha de administrarse a la velocidad descrita con anterioridad hasta que la perfusión tisular sea adecuada, tomando como referencia la presión arterial sistémica, el flujo urinario (una vez que desaparezca la glucosuria) y los datos de la exploración física. En el momento en que el paciente esté fuera de peligro debe continuarse la corrección de forma más lenta en el plazo de varios días.
- Debe interrumpirse la terapia con insulina rápida y administrarse sueros glucosados una vez que la concentración plasmática de glucosa caiga por debajo de 300 mg/dl⁶⁹. Puede administrarse más insulina si se precisa. Es importante recordar

que la persistencia de cetonemia o cetonuria frecuentemente refleja una lenta eliminación de acetona y no una persistencia de la cetoacidosis¹¹⁹.

- Puede utilizarse salino al 0,45 % una vez que se lleve a cabo la repleción inicial de volumen, dado que la administración lenta de este fluido diluido no lleva a una reducción rápida de la P_{osm} . Sin embargo, es importante enfatizar que existe frecuentemente depleción de K^+ y que debe iniciarse la repleción cuando la concentración plasmática es menor de 4,5 meq/L (véase más abajo). El K^+ es tan activo osmóticamente como el Na^+ (véase pág. 687); como resultado, la adición de 40 meq de KCl a cada litro de salino isotónico produce una solución hipertónica con una osmolalidad efectiva de casi 400 mosm/kg (concentración de Na^+ más K^+ de 194 meq/L). Por lo tanto, el K^+ ha de administrarse en suero salino hipotónico (al 0,45 % o incluso al 0,225 %), a menos que el paciente esté marcadamente hipovolémico.
- Hay que vigilar la aparición de posibles signos de edema cerebral, como cefalea severa, incontinencia o deterioro de la conciencia. En este contexto, el tratamiento precoz con manitol puede prevenir la aparición de daño neurológico irreversible¹⁰³.

Bicarbonato

Las indicaciones para el uso de HCO_3^- en el tratamiento de la cetoacidosis no están definidas. En general la insulina corrige de forma parcial este problema, dado que el metabolismo de los cuerpos cetónicos que no se pierden en la orina produce regeneración de HCO_3^- ^{66,67}. Así, varios ensayos controlados con series pequeñas de pacientes han sido incapaces de demostrar que el uso de $NaHCO_3$ produzca beneficio clínico alguno o una diferencia importante en la velocidad de ascenso de la concentración plasmática de HCO_3^- ^{132,133}. Además, la terapia con alcalinos puede incrementar la producción hepática de cetoácidos, enlenteciendo la tasa de recuperación de la cetosis¹³⁴.

Sin embargo, estos hallazgos no tienen en cuenta que existen grupos de pacientes seleccionados que se pueden beneficiar de una terapia cauta con álcalis^{73,135}. Estos incluyen pacientes con acidosis severa (pH arterial < 7,0 a 7,1), en los que el descenso en la contractilidad cardíaca y la vasodilatación periférica pueden deteriorar aún más la perfusión periférica (véase Cap. 19)¹³⁵, y pacientes con un gap aniónico relativamente normal debido a la excreción de cuerpos cetónicos en la orina⁷³. En este último contexto, la cantidad de HCO_3^- generada a partir del metabolismo de los cuerpos cetónicos es mínima. Como resultado, existirá una acidosis con gap aniónico normal durante la fase de corrección (véase pág. 586), y la recuperación del equilibrio ácido-base en ausencia de terapia con álcalis será un proceso lento, precisando la excreción renal del exceso de ácido como NH_4^+ ⁷³. El objetivo de la administración de HCO_3^- en pacientes con una o dos de estas indicaciones es incrementar el pH arterial por encima de 7,15 ó 7,20, un nivel en el que el paciente debe estar fuera de peligro.

Debe administrarse también $NaHCO_3$ a aquellos pacientes con hiperpotasemia potencialmente mortal, dado que introduce K^+ en el interior de las células, y disminuye la concentración plasmática de K^+ (véase Cap. 28).

Potasio

La mayor parte de los pacientes con CAD o HNC están marcadamente deplecionados de potasio. El déficit medio de K^+ es de 3 a 5 meq/kg, pero puede exceder los 10 meq/kg en algunos pacientes⁴². Diversos factores contribuyen a esta situación, incluyendo vómitos, pérdidas urinarias aumentadas debido a la diuresis osmótica y a la excreción de cuerpos cetónicos y la pérdida de K^+ de las células debido a la glucogenólisis y a la proteólisis^{42,136}.

Pese al déficit de K^+ , la concentración plasmática de K^+ es habitualmente normal o, en aproximadamente un tercio de los pacientes, alta^{42,69,136}. Este paradójico hallazgo proviene de un movimiento transcelular al salir el K^+ de las células hacia el espacio extracelular. Parecen existir dos factores primarios en este proceso¹³⁶: la deficiencia de insulina (dado que la insulina promueve la entrada de K^+ en las células)¹³⁷ y, de mayor importancia, la hiperosmolalidad (véase Fig. 12-7)^{77,78,138}. La elevación en la P_{osm} produce un movimiento osmótico de agua hacia fuera de las células. Esto promueve el desplazamiento paralelo de K^+ al espacio extracelular por medio de dos mecanismos:

- La pérdida de agua celular aumenta la concentración intracelular de K^+ , al promover la difusión pasiva de K^+ a través de *canales de K^+* en la membrana celular.
- Las fuerzas friccionales entre el solvente (agua) y el soluto llevan a que el K^+ sea transportado a la vez que el agua a través de los *poros de agua* en la membrana celular. Este fenómeno, denominado arrastre por solvente, es independiente del gradiente electroquímico para el K^+ .

En comparación, la acidosis no parece tener un papel importante, dado que los ácidos orgánicos apenas influyen la distribución interna de K^+ (véase pág. 379)^{136,139}. Por lo tanto, la hiperpotasemia tiene igual prevalencia en la HNC, donde el pH es relativamente normal, y la CAD⁶⁹.

Aunque inicialmente enmascarada, la depleción de K^+ se hace rápidamente patente cuando el tratamiento con insulina introduce K^+ en las células (tanto de forma directa como por revertir la hiperglucemia). Para prevenir la aparición de hipopotasemia severa, deben añadirse 20 a 40 meq/L de KCl a los fluidos intravenosos, una vez que la concentración plasmática de K^+ descienda por debajo de 4,5 meq/L.

La necesidad para replecionar K^+ es más urgente en aquellos pacientes que están *hipopotasémicos previamente al tratamiento*. En este contexto, debe iniciarse la reposición de K^+ de forma inmediata, dado que la insulina y los fluidos pueden desencadenar una reducción potencialmente peligrosa de la concentración plasmática de K^+ . La velocidad de administración de K^+ es variable, precisando dosis de hasta 20 a 40 meq/h si aparecen arritmias cardíacas severas. Es más seguro administrar estas elevadas dosis por vía oral. La monitorización cuidadosa de la concentración plasmática de K^+ y de los cambios electrocardiográficos es determinante para evaluar la respuesta al tratamiento (véase Cap. 27).

Fosfato

La depleción celular de fosfato con una concentración plasmática inicial elevada es un hallazgo común en la CAD y la HNC^{42,66,140}. La pérdida de fosfato se relaciona de forma

primaria con un descenso en la captación y un incremento en las pérdidas urinarias, como resultado de la diuresis osmótica, el efecto directo de la acidosis y el aumento en la concentración plasmática de fosfato^{42,140}. La disociación entre las reservas de fosfato y la concentración plasmática de fosfato refleja de nuevo un movimiento transcelular de fosfato fuera de las células. Tanto el movimiento transcelular de agua inducido por el aumento en la P_{osm} como el efecto directo de una acidosis orgánica (por un mecanismo desconocido) pueden contribuir a esta respuesta^{140,141}.

De igual forma que el aumento en la concentración plasmática de K^+ , la hiperfosfatemia se corrige de forma rápida con insulina. En un estudio, por ejemplo, la concentración plasmática media de fosfato cayó de 9,2 mg/dl al ingreso a 2,8 mg/dl a las 12 h¹⁴⁰. En pacientes con depleción severa de fosfato pueden llegar a observarse valores menores de 1,0 mg/dl^{66,142}.

Pese a estos hallazgos, el uso rutinario de suplementos de fosfato en pacientes con CAD o HNC no ha demostrado mejorar la morbilidad o la velocidad de corrección de las alteraciones electrolíticas^{143,144}. Además de carecer de eficacia, la administración de fosfato no está libre de riesgos, dado que pueden aparecer hiperfosfatemia e hipocalcemia¹⁴⁵. Por lo tanto, parece prudente reservar la administración de fosfato para el paciente ocasional que desarrolle una reducción severa y sintomática de la concentración plasmática de fosfato.

PROBLEMAS

25-1. Una mujer de 68 años de edad con diabetes mellitus adecuadamente controlada y función renal previamente normal presenta fiebre, disuria, náuseas, vómitos de repetición, dolor en el flanco y poliuria que ha empeorado progresivamente en los últimos 4 días. La exploración física objetiva una temperatura de 39,6 °C, reducción del turgor cutáneo, presión venosa yugular estimada menor de 5 cm H₂O, hipotensión postural y marcado dolor en el ángulo costovertebral derecho. La orina muestra piuria y bacteriuria, y se llega al diagnóstico de pielonefritis aguda. Otros datos de laboratorio revelan lo siguiente:

| | | | |
|----------------------------------|-------------|-----------------------------|---------------------|
| [Glucosa] plasmática | = 570 mg/dl | BUN | = 32 mg/dl |
| [Na ⁺] | = 135 meq/l | [Creatinina] | = 4,0 mg/dl |
| [K ⁺] | = 2,6 meq/l | Cetonemia | = 4*, diluido 1 : 1 |
| [Cl ⁻] | = 87 meq/l | pH arterial | = 7,32 |
| [HCO ₃ ⁻] | = 20 mg/l | P _{CO₂} | = 37 mmHg |

El electrocardiograma muestra ondas U prominentes en las derivaciones precordiales y extrasístoles ocasionales multifocales ventriculares.

- ¿Cuál es la alteración ácido-base al ingreso?
- ¿Qué factores son responsables de la elevación del BUN y de la concentración plasmática de creatinina?
- ¿Cuál sería su pauta de tratamiento inicial?

25-2. Una paciente de 25 años de edad con diabetes mellitus de tipo 1 insulín dependiente acude al hospital con una infección de los tejidos blandos del paladar. Los datos de laboratorio iniciales incluyen:

| | |
|----------------------------------|-------------|
| [Glucosa] plasmática | = 147 mg/dl |
| [Na ⁺] | = 140 meq/l |
| [K ⁺] | = 3,8 meq/l |
| [Cl ⁻] | = 110 meq/l |
| [HCO ₃ ⁻] | = 23 meq/l |

La paciente ha disminuido la ingesta debido al dolor y la inflamación. Para minimizar el riesgo de hipoglucemia se suspende su tratamiento con insulina. Se obtienen nuevas muestras sanguíneas

36 h después:

| | | | |
|----------------------------------|-------------|-----------------------------|----------------------------------|
| [Glucosa] plasmática | = 270 mg/dl | Gap aniónico | = 15 meq/l |
| [Na ⁺] | = 135 meq/l | Cetonemia | = 4 ⁺ , diluido 1 : 1 |
| [K ⁺] | = 5,0 meq/l | pH arterial | = 7,32 |
| [Cl ⁻] | = 105 meq/l | P _{CO₂} | = 30 mmHg |
| [HCO ₃ ⁻] | = 15 meq/l | | |

Se establece el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

- ¿Por qué el gap aniónico está tan poco elevado pese a la existencia de cetoacidosis?
- ¿Cómo trataría a la paciente en este momento?

BIBLIOGRAFÍA

- Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 309:159, 1983.
- Cahill GF Jr. Ketosis. *Kidney Int* 20:416, 1981.
- Unger RH, Orci L. Glucagon and the A cell: Physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 304:1518,1575, 1981.
- Foster DW. From glycogen to ketones—and back. *Diabetes* 33:1188, 1984.
- DeFronzo RA. The triumvirate: B-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667, 1988.
- Gerich JE. Glucose counterregulation and its impact on diabetes mellitus. *Diabetes* 37:1608, 1988.
- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose-response characteristics for the effect of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol* 240:E630, 1981.
- Yasuda K, Yamada Y, Inagaki N, et al. Expression of GLUT1 and GLUT2 glucose transporter isoforms in rats islets of Langerhans and their regulation by glucose. *Diabetes* 41:76, 1992.
- Liang Y, Cushman SM, Whitesell RR, Matschinsky FM. GLUT1 is adequate for glucose uptake in GLUT2-deficient insulin-releasing beta cells. *Horm Metab Res* 29:255, 1997.
- Matschinsky F, Linag Y, Kesavan P, et al. Glucokinase as pancreatic beta-cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest* 92:2092, 1993.
- Grupe A, Hultgren B, Ryan A, et al. Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis. *Cell* 83:69, 1995.
- Terauchi Y, Sakura H, Yasuda K, et al. Pancreatic beta-cell specific targeted disruption of glucokinase gene: Diabetes mellitus due to defective insulin secretion to glucose. *J Biol Chem* 270:30253, 1995.
- Froguel P, Zonali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 328:697, 1993.
- Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning the β cell high-affinity sulfonylurea receptor: A regulator of insulin secretion. *Science* 268:423, 1995.
- Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 157:836, 1997.
- Kane C, Shepherd RM, Squires PE, et al. Loss of functional K-ATP channels in pancreatic β -cells causes persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Nat Med* 2:1344, 1996.
- Kahn BB, Flier JS. Regulation of glucose-transporter gene expression in vitro and in vivo. *Diabetes Care* 15:548, 1990.
- Phillippe J. Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:7224, 1991.
- Pilkis SJ, El-Maghrabi MR, Claus TH. Fructose-2,6-bisphosphate in control of hepatic gluconeogenesis: From metabolites to molecular genetics. *Diabetes Care* 15:582, 1990.

20. Chen L, Komiya I, Inman L, et al. Effects of hypoglycemia and prolonged fasting on insulin and glucagon gene expression: Studies with in situ hybridization. *J Clin Invest* 84:711, 1989.
21. Cryer P, Gerich J. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 313:232, 1985.
22. Stagner JJ, Samols E. The vascular order of islet cellular perfusion in the human pancreas. *Diabetes* 41:93, 1992.
23. Liddle RA, Rushakoff RJ, Morita ET, et al. Physiologic role for cholecystokinin in reducing post-prandial hyperglycemia in humans. *J Clin Invest* 81:1675, 1988.
24. Pehling G, Tessari P, Gerich JE, et al. Abnormal meal carbohydrate disposition in insulin-dependent diabetes: Relative contributions of endogenous glucose production and initial splanchnic uptake and effect of intensive insulin therapy. *J Clin Invest* 74:985, 1984.
25. Ferrannini E, Bjorkman O, Reichard GA Jr, et al. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. *Diabetes* 34:580, 1985.
26. Amiel S. Glucose counter-regulation in health and disease: Current concepts in hypoglycaemia recognition and response. *Q J Med* 80:707, 1991.
27. Cryer PE. Glucose counterregulation: Prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am J Physiol* 264:E149, 1993.
28. Bolli G, De Feo P, Perriero G, et al. Mechanisms of glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia in man: Role of the beta cell and arterial hyperinsulinemia. *J Clin Invest* 73:917, 1984.
29. Weir GC, Bonner-Weir S. Islets of Langerhans: The puzzle of interislet interactions and their relevance to diabetes. *J Clin Invest* 85:983, 1990.
30. Borg MA, Sherwin RS, Borg WP, et al. Local ventromedial hypothalamus glucose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia in awake rats. *J Clin Invest* 99:361, 1997.
31. Eigler N, Sacca L, Sherwin RS. Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine, and cortisol in the dog: A model for stress-induced hyperglycemia. *J Clin Invest* 63:114, 1979.
32. Sacca L, Vigorito C, Cicala M, et al. Role of gluconeogenesis in epinephrine-stimulated hepatic glucose production in humans. *Am J Physiol* 245:E294, 1983.
33. Press M, Tamborlane W, Sherwin RS. Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. *N Engl J Med* 310:810, 1984.
34. Clarke WL, Gonder-Frederick LA, Richards FE, Cryer PE. Multifactorial origin of hypoglycemic symptom unawareness in IDDM: Association with defective glucose counterregulation and better glycemic control. *Diabetes* 40:680, 1991.
35. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977, 1993.
36. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS. Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 316:1376, 1987.
37. Fanelli CG, Epitano L, Rambatti AM, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 42:1683, 1993.
38. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 79:777, 1987.
39. De Feo P, Gallai V, Mazzotta G, et al. Modest decrements in plasma glucose concentration cause early impairment in cognitive function and later activation of glucose counterregulation in the absence of hypoglycemic symptoms in normal man. *J Clin Invest* 82:436, 1988.
40. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, et al. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 318:1487, 1988.

41. Matthaie S, Horuk R, Olefsky JM. Blood-brain glucose transfer in diabetes mellitus. Decreased number of glucose transporters at blood-brain barrier. *Diabetes* 35:1181, 1986.
42. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: New concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 88:681, 1978.
43. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 321:337, 1989.
44. Felig P, Sherwin RS. Glucagon and blood glucose: Insights from artificial pancreas studies. *Ann Intern Med* 92:856, 1980.
45. Raskin P, Pietri A, Unger R. Changes in glucagon levels after four to five weeks of glucoregulation by portable insulin infusion pumps. *Diabetes* 28:1033, 1979.
46. Tamborlane WV, Sherwin RS, Koivisto V, et al. Normalization of the growth hormone and catecholamine response to exercise in juvenile-onset diabetic subjects treated with a portable insulin infusion pump. *Diabetes* 28:785, 1979.
47. Sacca L, Orofino G, Petrone A, Vigorito C. Differential roles of splanchnic and peripheral tissues in the pathogenesis of impaired glucose tolerance. *J Clin Invest* 73:1683, 1984.
48. Blackard WG, Nelson NC. Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentrations before and after glucose. *Diabetes* 19:302, 1970.
49. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, et al. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 37:1470, 1988.
50. Unger RH. Somatostatinoma. *N Engl J Med* 296:998, 1977.
51. Sherwin RS, Fisher M, Hendler R, Felig P. Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 294:455, 1976.
52. Schade DS, Eaton RP. Prevention of diabetic ketoacidosis. *JAMA* 242:2455, 1979.
53. Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar non-ketotic coma. *Diabetes* 20:228, 1971.
54. Cahill G. Starvation in man. *N Engl J Med* 282:668, 1970.
55. Chiasson JL, Atkinson RL, Cherrington AD, et al. Effects of fasting on gluconeogenesis from alanine in diabetic man. *Diabetes* 28:56, 1979.
56. Miles JM, Haymond MW, Nissen SL, Gerich JE. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess, and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. *J Clin Invest* 71:1554, 1983.
57. Bahnsen M, Burrin JM, Johnston DG, et al. Mechanisms of catecholamine effects of ketogenesis. *Am J Physiol* 247:E173, 1984.
58. Schade DS, Eaton RP. The regulation of plasma ketone body concentration by counterregulatory hormones in man: I. Effects of norepinephrine in diabetic man. *Diabetes* 26:989, 1977.
59. McGarry JD, Mannaerts GP, Foster DW. A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis. *J Clin Invest* 60:265, 1977.
60. Cook GA, Nielson RC, Hawkins RA, et al. Effect of glucagon on hepatic malonyl coenzyme A concentration and on lipid synthesis. *J Biol Chem* 252:4421, 1977.
61. Keller U, Gerber PG, Stauffacher W. Fatty-acid independent inhibition of hepatic ketone body production by insulin in humans. *Am J Physiol* 254:E694, 1988.
62. Owen OE, Trapp VE, Skutches CL, et al. Acetone metabolism during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 31:242, 1982.
63. Reichard GA Jr, Owen OE, Haff AC, et al. Ketone body production and oxidation in fasting obese humans. *J Clin Invest* 53:508, 1974.
64. Ferry F, Balasse EO. Ketone body production and disposal in diabetic ketosis: A comparison with fasting ketosis. *Diabetes* 34:326, 1985.
65. Miles JM, Haymond MW, Gerich JE. Suppression of glucose production and stimulation of insulin secretion by physiological concentrations of ketone bodies in man. *J Clin Endocrinol Metab* 52:34, 1981.
66. Seldin DW, Tarail R. Metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. *J Clin Invest* 29:552, 1950.
67. Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE, et al. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 307:1603, 1982.

68. Sherwin RS, Hendler RG, Felig P. Effect of diabetes mellitus and insulin on the turnover and metabolic response to ketones in man. *Diabetes* 25:776, 1976.
69. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: Clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* 51:73, 1972.
70. Seely JF, Dirks JH. Micropuncture study of hypertonic mannitol diuresis in the proximal and distal tubule of the dog kidney. *J Clin Invest* 48:2330, 1969.
71. Al-Kudsi RR, Daugirdas JT, Ing TS, et al. Extreme hyperglycemia in dialysis patients. *Clin Nephrol* 17:228, 1982.
72. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 30:510, 1981.
73. Adrogue HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: Role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* 25:591, 1984.
74. Tzamaloukas AH, Levinstone AR, Gardner KD Jr. Hyperglycemia in advanced renal failure: Sodium and water metabolism. *Nephron* 31:40, 1982.
75. Popli S, Leehey DJ, Daugirdas JT, et al. Asymptomatic, nonketotic severe hyperglycemia with hyponatremia. *Arch Intern Med* 150:1962, 1990.
76. Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: Cellular dehydration and the serum sodium concentration. *Ann Intern Med* 110:855, 1989.
77. Nicolis GL, Kahn T, Sanchez A, Gabrielove JL. Glucose-induced hyperkalemia in diabetic subjects. *Arch Intern Med* 141:49, 1981.
78. Viberti GC. Glucose-induced hyperkalemia: A hazard for diabetics? *Lancet* 1:690, 1978.
79. Montoliu J, Revert L. Lethal hyperkalemia associated with severe hyperglycemia in diabetic patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 5:47, 1985.
80. Katz M. Hyperglycemia-induced hyponatremia: Calculation of expected serum sodium depression (letter). *N Engl J Med* 289:843, 1973.
81. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: Evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 106:399, 1999.
82. Flulop M. The treatment of severely uncontrolled diabetes mellitus. *Adv Intern Med* 25:327, 1984.
83. Zierler KL, Rabinowitz D. Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism. Persistence of its action on potassium and free fatty acids without its effects on glucose. *J Clin Invest* 43:950, 1964.
84. Johnson RD, Conn JC, Dykman CJ, et al. Mechanisms and management of hyperosmolar coma without ketoacidosis in the diabetic. *Diabetes* 18:111, 1969.
85. Malchoff CD, Pohl SL, Kaiser DL, Carey RM. Determinants of glucose and ketoacid concentrations in acutely hyperglycemic diabetic patients. *Am J Med* 77:275, 1984.
86. Khardori R, Soler MG. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome: Report of 22 cases and brief review. *Am J Med* 77:899, 1984.
87. Joffe BI, Seftel HC, Goldberg R, et al. Factors in the pathogenesis of experimental nonketotic and ketoacidotic diabetic stupor. *Diabetes* 22:653, 1973.
88. Joffe BI, Goldberg RB, Krut LH, Seftel HC. Pathogenesis of nonketotic hyperosmolar diabetic coma. *Lancet* 1:1069, 1975.
89. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. *Am J Med* 101:19, 1996.
90. Amair P, Khanna R, Leibel B, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in diabetics with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 306:625, 1982.
91. Barnes AJ, Bloom SR, Alberti KGM, et al. Ketoacidosis in pancreatectomized man. *N Engl J Med* 296:1250, 1977.
92. Wyrick WJ, Rea WJ, McClelland RM. Rare complications with intravenous hyperosmotic alimentation. *JAMA* 211:1697, 1970.
93. Rosenberg SA, Brief DK, Kinney J, et al. The syndrome of dehydration, coma, and severe hyperglycemia without ketosis in patients convalescing from burns. *N Engl J Med* 272:931, 1965.

94. Freidenberg GR, Kosnik EJ, Sotos JF. Hyperglycemic coma after suprasellar surgery. *N Engl J Med* 303:863, 1980.
95. Pollock AS, Arief AI. Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences. *Am J Physiol* 239:F195, 1980.
96. Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. Ketotic hyperosmolar coma. *Lancet* 2:635, 1973.
97. Pullen RGL, DePasquale M, Cserr HF. Bulk flow of cerebrospinal fluid into brain in response to acute hyperosmolality. *Am J Physiol* 253:F538, 1987.
98. Somero GN. Protons, osmolytes, and fitness of internal milieu for protein function. *Am J Physiol* 251:R197, 1986.
99. Strange K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol* 3:12, 1992.
100. Heilig CW, Stromski ME, Blumenfeld JB, et al. Characterization of the major brain osmolytes that accumulate in salt-loaded rats. *Am J Physiol* 257:F1108, 1989.
101. Lien Y-HH, Shapiro JJ, Chan L. Effect of hypernatremia on organic brain osmoles. *J Clin Invest* 85:1427, 1990.
102. Bank N. Mechanisms of diabetic hyperfiltration. *Kidney Int* 40:792, 1991.
103. Rosenbloom AL. Intracerebral crisis during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 13:22, 1990.
104. Durr JA, Hoffman WH, Sklar AH, et al. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes* 41:627, 1992.
105. Marliss EB, Ohman JL Jr, Aoki TT, Kozak GP. Altered redox state obscuring ketoacidosis in diabetic patients with lactic acidosis. *N Engl J Med* 283:978, 1970.
106. Narins RG, Jones ERS, Stom MC, et al. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *Am J Med* 72:496, 1982.
107. Csako G, Elin RJ. Unrecognized false-positive ketones from drugs containing free-sulfhydryl groups (letter). *JAMA* 269:1634, 1993.
108. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidemia in diabetic ketoacidosis. *Nephron* 54:1, 1990.
109. Cronin JW, Kroop SF, Diamond J, Rolla AR. Alkalemia in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 77:192, 1984.
110. Felig P. Diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 290:1360, 1974.
111. Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowski R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 91:119, 1991.
112. Miller PD, Heinig RE, Waterhouse C. Treatment of alcoholic acidosis. The role of dextrose and phosphorus. *Arch Intern Med* 138:67, 1978.
113. Hojer J. Severe metabolic acidosis in the alcoholic: Differential diagnosis and management. *Hum Exp Toxicol* 15:482, 1996.
114. Brown PM, Tompkins CV, Juul S, Sonksen PH. Mechanism of action of insulin in diabetic patients: A dose-related effect on glucose production and utilisation. *Br Med J* 1:1239, 1978.
115. Genuth SM. Constant intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. *JAMA* 223:1348, 1973.
116. Padilla AJ, Loeb JN. "Low dose" versus "high dose" insulin regimens in the management of uncontrolled diabetes: A survey. *Am J Med* 63:843, 1977.
117. Rosenthal NR, Barrett EJ. An assessment of insulin action in hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 60:607, 1985.
118. Bratusch-Marrain PR, DeFronzo RA. Impairment of insulin-mediated glucose metabolism by hyperosmolality in man. *Diabetes* 32:1028, 1983.
119. Sulway MJ, Malins JM. Acetone in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 2:736, 1970.
120. Soler NG, Wright AD, Fitzgerald MG, Malins JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet* 2:1221, 1975.
121. Fisher JN, Shahshahani MM, Kitabshi AE. Diabetic ketoacidosis: Low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 297:238, 1977.
122. Page MM, Alberti KGMM, Greenwood R, et al. Treatment of diabetic coma with continuous low-dose insulin infusion. *Br Med J* 2:687, 1974.

123. Adrogué HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis: Use in patients without extreme fluid deficit. *JAM* 262:2108, 1989.
124. Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med* 93:2800, 1980.
125. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, et al. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidosis: A retrospective and prospective study. *J Pediatr* 117:22, 1990.
126. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Wolfsdorf JH. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 312:1147, 1985.
127. Clements RS Jr, Blumenthal SA, Morrison AD, Winegrad AI. Increased cerebrospinal-fluid pressure during treatment of diabetic ketosis. *Lancet* 2:671, 1971.
128. Silver SM, Clark EC, Schroeder BM, Sterns RH. Pathogenesis of cerebral edema after treatment of diabetic ketoacidosis. *Kidney Int* 51:1237, 1997.
129. Winegrad AI, Kern EFO, Simmons DA. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 312:1185, 1985.
130. Fein IA, Rackow EC, Sprung CL, Goodman R. Relation of colloid osmotic pressure to arterial hypoxemia and cerebral edema during crystalloid volume loading of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 96:570, 1982.
131. Arief AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas. *J Clin Invest* 52:571, 1973.
132. Morris LR, Murphy MB, Kitabachi AE. Bicarbonate therapy in diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 105:836, 1986.
133. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 289:1035, 1984.
134. Okuda Y, Adrogué HJ, Field JB, et al. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:314, 1996.
135. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: The case for its continued use. *Ann Intern Med* 106:615, 1987.
136. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine* 65:163, 1986.
137. Cox M, Sterns RH, Singer I. The defense against hyperkalemia: The roles of insulin and aldosterone. *N Engl J Med* 299:525, 1978.
138. Goldfarb S, Cox M, Singer I, Goldberg M. Acute hyperkalemia induced by hyperglycemia: Hormonal mechanisms. *Ann Intern Med* 84:426, 1976.
139. Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 71:456, 1981.
140. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 79:571, 1985.
141. O'Connor LR, Klein KL, Bethane JE. Hyperphosphatemia in lactic acidosis. *N Engl J Med* 297:707, 1977.
142. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 137:203, 1977.
143. Keller U, Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 29:87, 1980.
144. Wilson HK, Kever SP, Lea AS, et al. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 142:517, 1982.
145. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC. Diabetic ketoacidosis: Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 67:897, 1979.

Introducción a los trastornos del balance de potasio

El mantenimiento del balance del potasio es esencial para una variedad de funciones celulares y neuromusculares. Este Capítulo revisará los efectos fisiológicos del K^+ y los factores que gobiernan la homeostasis del K^+ , los tópicos serán expuestos con mayor amplitud y detalle en el Capítulo 12. La aplicación de estos principios a los problemas clínicos habituales de depleción de K^+ y exceso de K^+ será desarrollada en los capítulos 27 y 28.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DEL POTASIO

El K^+ total almacenado en un adulto normal es de aproximadamente 3.000 a 4.000 meq (50–55 meq/kg de peso corporal). Cerca del 98% del K^+ corporal se localiza en las células; al contrario del Na^+ que se limita principalmente al líquido extracelular. La localización de Na^+ y K^+ se mantiene en los diferentes compartimientos por la bomba ATPasa en la membrana celular, que transporta Na^+ afuera y K^+ dentro de las células en una proporción de 3:2^{1,2}. El efecto neto es que la concentración de K^+ es de aproximadamente 140 meq/L en la célula, pero sólo de 4 a 5 meq/L en el líquido extracelular (incluido el plasma).

Función celular

El potasio desempeña un papel importante en la función celular y en la transmisión neuromuscular. En la célula el K^+ participa en la regulación de procesos como la síntesis de proteínas y de glucógeno³. De esta forma, las condiciones de desequilibrio se asocian con una gran variedad de signos y síntomas. Por ejemplo, pacientes con depleción crónica de K^+ pueden quejarse de poliuria y polidipsia (aumento de la micción y sed). Estos problemas, que se pueden revertir con la reposición de K^+ se deben principalmente a la capacidad disminuida de concentración urinaria, que es el resultado de la escasa respuesta tubular a la hormona antidiurética^{4,5}.

Potencial de membrana de reposo

Además de la importancia de la cantidad absoluta de K^+ presente, se suma la proporción de concentración de K^+ en la célula con respecto al líquido extracelular, que es el mayor determinante del potencial de membrana a través de la membrana celular. Esta relación puede ser expresada con la siguiente fórmula:

$$E_m = -61 \log \frac{r[K^+]_c + 0,01[Na^+]_c}{r[K^+]_e + 0,01[Na^+]_e} \quad (26-1)$$

donde r es la proporción 3:2 del transporte activo de la bomba Na^+-K^+ ATPasa, 0,01 es la permeabilidad relativa de Na^+ y K^+ y los subíndices c y e se refieren a la concentración celular y extracelular, respectivamente⁶.

Si las concentraciones de K^+ y Na^+ son sustituidas en la fórmula (26-1) (véase Tabla 1-5),

$$\begin{aligned} E_m &= -61 \log \frac{3/2 (140) + 0,01 (12)}{3/2 (4,4) + 0,01 (145)} \\ &= -86 \text{ mV (interior celular negativo)} \end{aligned}$$

Este potencial de reposo es generado en gran parte por la difusión de K^+ por debajo de su gradiente de concentración; la difusión de Na^+ en la dirección opuesta es menos prominente por la menor permeabilidad al Na^+ . La pérdida de iones de K^+ cargados positivamente hace al interior de la célula eléctricamente negativo con respecto al líquido extracelular. El estado uniforme descrito en la fórmula (26-1) se alcanza cuando el potencial negativo de la célula (que tiende a mantener al K^+ dentro de la misma) es de la misma magnitud que el gradiente de concentración que promueve la difusión del K^+ fuera de la célula.

El potencial de membrana de reposo es el que establece el marco para la generación del potencial de acción, que es esencial para el normal funcionamiento neuronal y muscular^{7,8}. El estado uniforme se altera durante la excitación por la liberación de acetilcolina en las sinapsis y placas motoras, produciendo un aumento en el número de canales de Na^+ voltaje sensibles abiertos (en los cuales los residuos aminoácidos cargados positivamente constituyen el sitio de activación del voltaje)^{9,10}. El resultante progresivo incremento de la permeabilidad neta de Na^+ tiene tres consecuencias^{8,9,11}:

- El Na^+ difunde al interior de la célula según el gradiente de concentración.
- Este movimiento del Na^+ produce una despolarización del potencial de membrana, es decir, tiende hacia cero.
- La despolarización es el resultado de la apertura de los canales de potasio voltaje-sensibles¹²; tanto el incremento de la permeabilidad del K^+ como el descenso de la electronegatividad del interior de la célula promueven la salida del K^+ fuera de la célula.

El efecto neto depende del *grado de despolarización*. Cuando el estímulo de despolarización es relativamente pequeño sólo hay un pequeño incremento de la permeabili-

dad del Na^+ . Como resultado, el movimiento inicial de Na^+ dentro de la célula es seguido de un periodo en el cual la salida de K^+ excede cualquier entrada de Na^+ debido a la mayor permeabilidad del K^+ . Este flujo de K^+ incrementa el potencial de membrana hacia sus niveles basales y no se produce potencial de acción.

El *potencial de umbral* (E_m) es aquel en el cual la permeabilidad del Na^+ está suficientemente aumentada para que *el flujo de entrada del Na^+ permanezca mayor que la salida de K^+* . Esto induce un círculo vicioso caracterizado por una mayor despolarización (ya que la entrada continua de Na^+ hace al interior de la célula menos electronegativo), un posterior incremento de la permeabilidad del Na^+ (hasta 1.000 veces el valor basal, mientras la despolarización conduce hacia una activación continua de los canales Na^+ -dependientes), más entrada de Na^+ , mayor despolarización, etc.^{8,9,11} El efecto resultante es la generación de un potencial de acción, en el cual el interior de la célula finalmente se hace electropositivo como resultado de la entrada masiva de Na^+ . La propagación de estos cambios a las células adyacentes es la responsable de la transmisión del impulso neuronal y de la iniciación de la contracción muscular.

El potencial de acción es seguido por la *repolarización y la recuperación*⁸. Durante la repolarización la permeabilidad del Na^+ regresa a sus niveles basales, mientras que los de K^+ están ligeramente incrementados debido a la activación de los canales voltaje-dependientes de K^+ ^{7,9}. Esta situación de concentración celular elevada de K^+ , alta permeabilidad de K^+ y gradiente eléctrico favorable (interior de la célula ahora positivo) favorece el movimiento pasivo de K^+ fuera de la célula, retornando el potencial a sus niveles negativos de reposo. En la fase de recuperación, la bomba Na^+/K^+ -ATPasa extrae el Na^+ que había entrado en la célula durante la despolarización y bombea al interior el K^+ que había abandonado la célula durante la repolarización, lo que resulta en la normalización de la composición de la célula.

Debería resaltarse que la cantidad de iones que deben cruzar la membrana celular para producir estos cambios es extremadamente pequeña. La generación del potencial de reposo de 86 mV, por ejemplo, requiere tan sólo la separación de 10^{-7} meq de K^+ por cm^2 de membrana, o aproximadamente una centésima o milésima parte del *pool* de K^+ intracelular¹³.

Excitabilidad de membrana. La excitabilidad (o irritabilidad) del tejido neuromuscular se define como la diferencia entre el potencial de reposo y el potencial de umbral ($E_m - E_t$). De esta manera, cualquier factor que altere uno de estos potenciales afecta a la excitabilidad. Los pequeños cambios en la concentración de K^+ extracelular (la cual es mucho menor que en las células) pueden producir cambios relativamente grandes en la proporción $[\text{K}^+]_o/[\text{K}^+]_i$, y consecuentemente en el potencial de membrana de reposo^{14,15}.

Aun así, el efecto de las alteraciones de la concentración de K^+ plasmático sobre la excitabilidad de membrana no se puede predecir directamente por la proporción $[\text{K}^+]_o/[\text{K}^+]_i$. Por ejemplo, la elevación de la concentración de K^+ plasmático hará disminuir esta proporción y despolarizará parcialmente la membrana celular (esto es, hará menos electronegativo al potencial de reposo). Este cambio incrementará inicialmente la excitabilidad de la membrana dado que se requiere menor estímulo despolarizante para generar un potencial de acción. Las consecuencias son diferentes en cada paciente. La despolarización persistente *desactiva los canales de Na^+* en la membrana

celular y produce de esta forma una disminución de la excitabilidad de membrana que puede manifestarse clínicamente como conducción cardíaca aberrante y/o debilidad o parálisis muscular⁷.

De forma similar, la hipocalcemia inducirá inicialmente hiperpolarización de la membrana celular (potencial de reposo más electronegativo) disminuyendo la excitabilidad de membrana. Este cambio variará el estado habitual de desactivación de los canales de Na^+ incrementando de esta manera la excitabilidad neuromuscular⁷. En el corazón, estos cambios de hiper/hipopotasemia pueden llegar a producir alteraciones características en el electrocardiograma y arritmias fatales. (véanse Caps. 27 y 28)

Las manifestaciones clínicas de las alteraciones de la concentración plasmática de K^+ son variables. Un paciente puede presentar debilidad muscular severa con una concentración plasmática de K^+ de 1,8 meq/L, mientras que otro puede permanecer relativamente asintomático con los mismos niveles. Al menos dos factores parecen los responsables de estas variaciones individuales.

Los efectos de la hipopotasemia o bien de la hipercalemia, dependen en gran medida de cambios similares de la concentración celular de K^+ , minimizando de esta forma la alteración de la proporción $[\text{K}^+]_c/[\text{K}^+]_e$. Es, sobre todo, *más probable la producción de síntomas por el desplazamiento transcelular de K^+ que por cambios en el balance externo*. Por ejemplo, en la parálisis periódica hipopotasémica, el K^+ extracelular penetra de forma aguda al interior de las células. De esta forma la concentración celular de K^+ se incrementa ligeramente, mientras que la concentración de K^+ extracelular disminuye, lo que resulta en un gran cambio en la proporción $[\text{K}^+]_c/[\text{K}^+]_e$ y el frecuente desarrollo de debilidad o parálisis muscular (véase Cap. 27). Estos hallazgos son diferentes en la depleción de K^+ debido a pérdidas renales o gastrointestinales. En este marco, la caída de la concentración plasmática de K crea un gradiente que favorece la salida de K^+ fuera de las células¹⁶. Como resultado, la concentración de K^+ está disminuida en ambos compartimientos lo que provoca a su vez cambios menores en la proporción de K^+ intra y extracelular, y consecuentemente una menor probabilidad de sintomatología. Principios similares rigen el riesgo de sufrir síntomas por la hiperpotasemia.

La *excitabilidad de membrana está condicionado por factores distintos al K^+* que incluyen la concentración plasmática de Ca^{2+} y el pH. El efecto del Ca^{2+} adquiere importancia clínica debido a que puede contrarrestar los efectos de la hiperpotasemia en la membrana celular. No se conoce bien todavía cómo se produce esto, pero la administración de sales de Ca^{2+} es la modalidad más rápida para revertir síntomas neuromusculares y cardíacos debidos a la hiperpotasemia grave (véase Cap. 28). Los cambios en el pH extracelular influyen también en la excitabilidad de membrana, aumentando directamente con la alcalosis y disminuyendo con la acidosis. Así, la acidosis metabólica tenderá a contrarrestar los efectos de la hipocalcemia en la membrana, dado que cada anomalía tiene un efecto diferente sobre la excitabilidad de membrana.

En resumen, el grado en el que el aumento o descenso de la concentración de K^+ afecta a la excitabilidad neuromuscular depende de una gran variedad de factores. Entre ellos se incluyen el mecanismo de cambio (alteraciones en el balance externo frente al transporte transcelular), el Ca^{2+} extracelular y el pH. Por tanto, la gravedad de los síntomas no se corresponde necesariamente con la magnitud de los cambios en la concentración plasmática de K^+ . Dado que el ECG y la fuerza muscular reflejan las *consecuen-*

cias funcionales del exceso o depleción del K^+ , la monitorización de estos parámetros así como de los niveles de K^+ plasmático son esenciales en el tratamiento del paciente con desequilibrio grave del K^+ .

REGULACIÓN DEL BALANCE DE POTASIO

El mantenimiento del balance de K^+ implica dos funciones: (1) la distribución normal de K^+ entre las células y el fluido extracelular, y (2) la excreción renal de K^+ sumado al líquido extracelular, el aporte diario y el catabolismo endógeno celular.

Distribución entre el líquido extracelular y las células

La regulación de la distribución interna de K^+ debe ser extremadamente eficiente, dado que la salida de cantidades tan pequeñas como el 1,5% al 2% de K^+ celular al líquido extracelular puede incrementar potencialmente la concentración plasmática de K^+ hasta 8 meq/L o incluso más. En estado basal, la distribución normal de K^+ se logra principalmente con la bomba $Na-K^+$ ATPasa. Además, la habilidad del K^+ para desplazarse entre las células y el líquido extracelular es también importante^{16,17}. Por ejemplo, el K^+ penetra en la célula tras una carga de K^+ . La importancia de esta respuesta se puede apreciar a través de algunos sencillos cálculos. Supongamos que un varón normal de 70 kg de peso bebe tres vasos de zumo de naranja que contienen aproximadamente 40 meq de K^+ . Si este K^+ permaneciese en el líquido extracelular (siendo el volumen extracelular de aproximadamente 17 litros), se produciría un incremento peligroso de la concentración de K^+ plasmático a 2,4 meq/L. Esto se previene con la entrada rápida de la mayoría del aporte de K^+ al interior de las células^{1,6}, seguido de la excreción urinaria del exceso de K^+ en las siguientes 6-8 horas^{17,18}.

Los factores fisiológicos y patológicos que influyen en la distribución del K^+ se encuentran enumerados en la Tabla 26-1. El papel de estos factores en los estados de hiper e hipotasemia se discutirán en los próximos dos capítulos. Aun así, es útil a estas alturas revisar brevemente los papeles fisiológicos de las catecolaminas y de la insulina (ambas incrementan la actividad de la bomba $Na-K^+$ ATPasa) y de la propia concentración plasmática de K^+ .

Catecolaminas e insulina. Las catecolaminas y la insulina pueden afectar a la distribución de K , dado que ambos tienen estímulo β_2 -adrenérgico (debido sobre todo a la epinefrina) y la insulina promueve el almacenamiento celular de K^+ en el músculo esquelético y el hígado^{17,20-23}. Estas acciones están mediadas principalmente por un incremento hormono-inducido de la actividad de la bomba $Na-K^+$ ATPasa^{1,23,24}. El efecto adrenérgico puede ser parcialmente indirecto, porque cuando los niveles de epinefrina están elevados se produce con frecuencia un aumento simultáneo de liberación de insulina; ambos debidos a un efecto β_2 -adrenérgico directo sobre el páncreas y por el estímulo de la glucólisis, lo que conduce a una elevación de la concentración plasmática de glucosa²⁵.

Tabla 26-1. Factores que influyen en la distribución de K^+ entre las células y el líquido extracelular

| |
|---|
| Fisiológicos |
| Na^+-K^+-ATPasa |
| Catecolaminas |
| Insulina |
| Concentración plasmática de K^+ |
| Ejercicio |
| Patológicos |
| Enfermedades crónicas |
| pH extracelular |
| Hiperosmolalidad |
| Porcentaje de descomposición de la célula |

La importancia fisiológica de las catecolaminas y de la insulina ha sido demostrada mediante la administración de bloqueantes β -adrenérgicos o somatostatina (que impide la secreción de insulina). En esta situación, el incremento de la concentración plasmática de K^+ tras una carga de K^+ es mayor y más prolongada que en sujetos normales (véase Fig. 12-2)^{22,26,27}. Por otro lado, la liberación de glucosa inducida por la insulina en sujetos normales limita el grado de hipercalemia después del aporte de glucosa y K^+ (véase Fig. 12-4)²⁸.

Parece que los *niveles basales* de epinefrina e insulina aumentan la entrada de K^+ , ya que un aporte fisiológico de K^+ (incremento de la concentración plasmática de K^+ menor de 1 meq/L) produce cambios mínimos o nulos en los niveles plasmáticos de estas hormonas^{20,29}. Puede ser, sin embargo, que se produzca una liberación de insulina a la vena porta, promoviendo de esta manera la entrada hepática de K^+ sin aumento de la concentración plasmática de insulina³⁰.

Si, por otro lado, aumenta la disponibilidad de epinefrina o de insulina (como una carga de glucosa para insulina) habrá una posterior tendencia del K^+ a entrar a las células^{26,31}. Este efecto dura sólo unas horas, por que otros factores (quizá la propia concentración plasmática del K^+) producen entonces el retorno del K^+ al líquido extracelular³¹. Esta acción transitoria de la insulina tiene utilidad clínica, dado que la administración de ésta junto con glucosa para prevenir la hipoglucemia es una parte importante del tratamiento de pacientes con hiperpotasemia grave.

En resumen, el efecto fisiológico principal de la epinefrina y de la insulina es *facilitar la disponibilidad de un aporte agudo de K^+ y no regular los niveles basales de concentración plasmática de K^+* . Aunque el déficit de estas hormonas pueda causar una leve hiperpotasemia, este efecto es transitorio, dado que el exceso de K^+ regresa a la célula o bien es excretado con la orina. Por tanto, la concentración plasmática de K^+ es típicamente normal en pacientes tratados con bloqueantes β -adrenérgicos y en pacientes con diabetes mellitus que reciben suficiente insulina para prevenir la hiperglucemia^{20,26}.

Concentración plasmática de potasio. La combinación de déficit de insulina y de bloqueo β -adrenérgico dificulta pero no impide la entrada intracelular de K^+ , indicando que

debe haber otros factores implicados³². Uno de ellos es, probablemente, la propia concentración plasmática de K^+ . Esta se eleva tras una carga de K^+ favoreciendo la entrada pasiva de parte del exceso de K^+ al interior celular. Inversamente, cuando haya hipopotasemia secundaria a pérdidas gastrointestinales o renales, el K^+ abandonará las células para minimizar la caída de la concentración plasmática de K^+ .

Como resultado, la concentración plasmática varía directamente con los depósitos corporales de K^+ , desciende con la depleción de K^+ y aumenta con la retención de K^+ . En general, una reducción plasmática de la concentración de K^+ de 4,0 a 3,0 meq/L se asocia con un déficit de 200 a 400 meq en el K^+ corporal total¹⁶. Por otro lado, la elevación de la concentración plasmática de K^+ de 4,0 a 5,0 meq/L se asocia habitualmente con la retención de 100 a 200 meq de K^+ ¹⁶.

Hay algunas excepciones a esta regla, como ocurre en los trastornos que afectan a la distribución de K^+ . Como ejemplo están la salida de K^+ de la célula por el déficit de insulina y la hiperosmolalidad en la diabetes mal controlada, algunas formas de acidosis metabólica, el ejercicio intenso y el catabolismo celular excesivo. En estos cuadros puede haber hiperpotasemia incluso con depósitos normales o deficitarios de K^+ .

Estos problemas se expondrán con detalle en los próximos dos capítulos. Es importante destacar, sin embargo, que el ejercicio puede interferir con la medición rutinaria de la concentración plasmática de K^+ . Después de ajustar el torniquete para obtener una muestra de sangre, se le pide con frecuencia al paciente abrir y cerrar repetidamente la mano para incrementar de esta manera el flujo de sangre y resaltar las venas. Esto puede provocar la salida de K^+ del interior de las células y elevar la concentración plasmática hasta 1-2 meq/L, lo que induciría a interpretaciones erróneas del estado del balance de K^+ ³³.

Excreción renal

Aunque se pierden pequeñas cantidades de K^+ cada día con las heces y el sudor, la orina es la ruta principal por la que se elimina el K^+ procedente de la dieta y el catabolismo celular endógeno. El hecho primordial en la excreción urinaria de K^+ es la secreción de K^+ de la célula tubular a la luz de la nefrona distal, particularmente en las células principales del túbulo colector cortical y extramedular (véase Cap. 12)^{34,36}. Aunque es filtrada una cantidad sustancial de K^+ , la mayoría es reabsorbida antes de los lugares de secreción distal. La cantidad de K^+ secretado varía apropiadamente con el estado del balance de K^+ : aumenta con el aporte de K^+ y disminuye con una dieta pobre en K^+ . En estados de depleción puede haber adicionalmente una reabsorción distal en lugar de secreción^{34,36}.

La secreción de K^+ de la célula a la luz es principalmente pasiva y por tanto, está en función de la permeabilidad de la membrana luminal y de la concentración y el gradiente eléctrico a través de la membrana luminal^{34,35}. La aldosterona y la concentración plasmática de K^+ actuando conjuntamente son los mayores determinantes fisiológicos de la secreción de K^+ , ya que varían directamente con el estado del balance de K^+ (Fig. 26-1). La proporción de flujo a la nefrona distal y la diferencia de potencial de la luz generada por la reabsorción es asimismo importante, pero generalmente desempeña un papel más

bien permisivo que regulador, ya que no cambia necesariamente con las variaciones del balance del K^+ .

Aldosterona y concentración plasmática de K^+ . El pequeño incremento en la concentración plasmática de K^+ después de una carga de K^+ estimula la liberación de aldosterona³⁷, y ambos promueven la secreción distal de K^+ (véase Fig.12-10)³⁸⁻⁴¹. La aldosterona parece favorecer cada uno de los pasos principales implicados en la secreción distal de K^+ : (1) hace la luz más electronegativa promoviendo la reabsorción de Na^+ (este es el cambio más precoz); (2) el posterior transporte de este Na^+ fuera de la célula por la bomba Na^+K^+ ATPasa también conduce a la entrada de K^+ al interior de la célula, y por tanto eleva su concentración intracelular; y (3) la aldosterona incrementa el número de canales de K^+ en la membrana luminal, un cambio adicional que facilita la secreción de K^+ ³⁸⁻⁴⁰. La importancia de la aldosterona en el mantenimiento de la homeostasis del K^+ se puede ilustrar por la respuesta a la espironolactona: este inhibidor competitivo de la aldosterona produce un incremento variable de la concentración plasmática de K^+ como resultado de la reducción de la excreción de K^+ ⁴².

La escasa elevación de la concentración plasmática de K^+ tras una carga de K^+ potencia el efecto de la aldosterona⁴¹. Estudios en animales adrenalectomizados han demostrado que las cargas de K^+ reproducen por sí mismas todos los cambios en las principales funciones celulares inducidas por la aldosterona, obteniendo en ambas reabsorción de Na^+ y secreción de K^+ ^{43,44}. Se desconoce cómo se producen estos

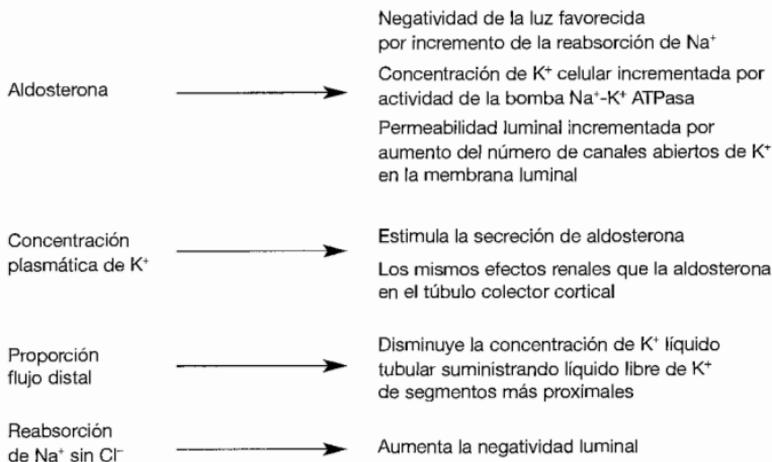


Fig. 26-1. Los principales factores que influyen en la secreción de K^+ en la nefrona distal, particularmente en las células principales del túbulo colector cortical. La aldosterona y la concentración plasmática de K^+ son los factores fisiológicos reguladores más importantes de este proceso, aumentando ambos con el aporte de K^+ y disminuyendo con la depleción de K^+ . La reabsorción activa de K^+ en las células intercaladas en los túbulos colectores corticales y extramedulares también contribuyen al descenso apropiado de la excreción de K^+ .

cambios. Estos cambios son, de todas formas, menos significativos que aquellos vistos en animales intactos en los que la carga de K^+ se acompaña apropiadamente por una elevación de la secreción de aldosterona⁴⁵.

Depleción de potasio. Estos cambios en la función distal son reversibles mediante una dieta pobre en K^+ o la depleción de K^+ ^{34-36,46}. Tanto la reducción de la concentración plasmática de K^+ como el descenso asociado de la secreción de aldosterona conducen a una marcada disminución en la secreción distal de K^+ . La resultante caída en la excreción de K^+ también es debida, en parte, a la reabsorción activa de K^+ ⁴⁷. Este proceso parece estar mediado por las bombas $Na-K^+$ ATPasa en la membrana luminal de las células intercaladas en la cortical de los túbulos colectores medulares y extramedulares⁴⁷⁻⁵⁰. El efecto neto es que la excreción urinaria de K^+ se puede reducir a 15-25 meq/día con un déficit moderado de K^+ e incluso tan bajo como 5-15 meq/día, con una marcada depleción de K^+ ⁵¹.

Proporción de flujo distal. La proporción del flujo distal afecta a la secreción de K^+ de diferentes maneras influyendo la *concentración de K^+ del líquido tubular y no de la célula*. La secreción de K^+ aumenta la concentración de K^+ del líquido tubular y de esa manera limita el gradiente para la posterior difusión fuera de la célula. Incrementando el flujo distal se minimiza este efecto, ya que el K^+ secretado es lavado y repuesto por líquido relativamente de K^+ transportado fuera del asa de Henle (véase Fig. 12-11)^{52,53}. El transporte de Na^+ distal también está aumentado en este contexto y el incremento de la reabsorción de Na^+ puede contribuir a la secreción flujo dependiente de K^+ ⁵⁴.

El flujo distal desempeña un papel importante tanto en estado basal como patológico. En particular *permite a la aldosterona regular el balance de Na^+ y a la hormona antidiurética (ADH) regular el balance hídrico sin interferir con el equilibrio de K^+* . En estados hipovolémicos como en la insuficiencia cardíaca congestiva, la secreción aumentada de aldosterona y ADH contribuye a la retención de Na^+ y de H_2O . Estos pacientes (si no son tratados) no son habitualmente hipopotasémicos aunque el incremento de reabsorción proximal de Na^+ asociado a la reabsorción de agua inducida por la ADH se combinan para reducir el flujo distal y de esta manera contrarrestan los efectos estimuladores directos de la aldosterona y de la ADH sobre la secreción de K^+ ⁵⁵⁻⁵⁷. Por el contrario, una elevación de K^+ no se produce en sujetos normales si el flujo distal está aumentado por una alta ingestión de Na^+ ^{58,59}. En esta situación, la expansión de volumen resultante suprime la secreción de aldosterona, permitiendo la excreción del exceso de Na^+ , sin perder K^+ .

En comparación, si el flujo distal aumenta con una secreción normal o elevada se producirá una pérdida inapropiada de K^+ e hipopotasemia. Esta secuencia puede suceder con la administración de Na^+ a un paciente con un adenoma productor de aldosterona (en el cual la secreción de aldosterona no se suprime por la expansión de volumen)^{59,60} o con el uso de un diurético de asa o tiacídico^{61,62}. En esta última situación el flujo a los lugares de secreción está aumentado porque la reabsorción tubular está dificultada en el asa de Henle o en el túbulo distal (véase Cap.15); esto se acompaña de hiperaldosteronismo, niveles elevados de ADH debido a la pérdida de volumen por diuréticos y, frecuentemente, por una enfermedad subyacente como insuficiencia cardíaca o cirrosis.

Reabsorción de sodio y diferencia de potencial transepitelial. Dado que el K^+ es una partícula cargada, su secreción está asimismo influida por el potencial diferencial transepitelial a través de la célula tubular. El potencial diferencial en las células secretoras de K^+ en los túbulos colectores corticales es aproximadamente de -35 a -50 mV (luz negativo); este potencial se genera por la reabsorción de Na^+ (que está cargada positivamente) de la luz al interior de los capilares peritubulares (véase Fig. 12-12). Esta negatividad luminal favorece la secreción de K^+ a la luz⁶³.

La importancia del transporte del Na^+ en este proceso puede ilustrarse por la respuesta al diurético amiloride^{61,62,64}. Este medicamento dificulta la entrada del Na^+ luminal en las células de la nefrona distal al disminuir el número de canales de Na^+ abiertos en la membrana luminal⁶⁵. El efecto neto consiste en la reabsorción de Na^+ disminuida, la reducción del potencial diferencial transepitelial y una marcada caída en la secreción de K^+ . Dado que el amiloride no tiene efecto directo conocido sobre el manejo de K^+ , es probable que la disminución del potencial diferencial sea el responsable de la caída de secreción de K^+ ⁶⁴.

Este efecto estimulador del transporte de Na^+ puede, como hemos afirmado anteriormente, contribuir a la secreción flujo dependiente de K^+ ⁶⁴. Este efecto es más notorio si el Na^+ es transportado a la nefrona distal junto con un anión no reabsorbible diferente al Cl^- ⁶³. Por ejemplo, un sujeto con depleción de volumen tiene un estímulo potente de reabsorción de Na^+ en el túbulo colector cortical mediado por la aldosterona. En condiciones normales, el potencial generado por el transporte de Na^+ en este segmento es disipado en parte por la reabsorción de Cl^- . No obstante, si el Na^+ es dado con un anión no reabsorbible como el SO_4^{2-} habrá un incremento tanto en el potencial diferencial como en el de la secreción de K^+ ^{63,66}.

Hipocalemia e hipercalemia

Resumiendo, el K^+ entra en el cuerpo por el aporte de la dieta (la ingesta normal de K^+ es de 40 a 120 meq/día) o por infusión intravenosa, es almacenado principalmente en las células y excretado con la orina y en menor medida con las heces y la sudoración (Fig. 26-2). Una alteración en la concentración plasmática de K^+ debe traer consigo un cambio en uno o más de estos procesos. Por ejemplo, la hipocalemia puede producirse por un incremento de la entrada de K^+ en las células o por aumento de las pérdidas. El aporte disminuido puede contribuir a estos trastornos; no producirá sin embargo depleción en sujetos normales, a menos que la toma esté severamente restringida, ya que el riñón

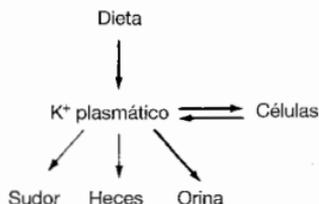


Figura 26-2. Ilustración esquemática de los factores implicados en la homeostasis del K^+ .

puede reducir las pérdidas de K^+ a menos de 15 a 25 meq /día⁵¹. A medida que la concentración de K^+ del líquido tubular disminuye, una conservación más eficiente puede ser prevenida por la filtración (a favor del gradiente de concentración) desde la célula a la luz por canales catiónicos relativamente no selectivos en la membrana del túbulo colector medular⁵⁷.

La hiperpotasemia es con frecuencia una liberación aguda de las células o de un descenso crónico de la excreción urinaria. El incremento del aporte, a menos que sea agudo, no producirá hipercaliemia si las funciones adrenal y renal están intactas, dado que el exceso será excretado por la orina (un fenómeno denominado *adaptación del potasio*, véase pág. 889)^{45,68,69}. Los sujetos normales, por ejemplo, pueden aumentar lentamente la toma de K^+ y su excreción por encima de 400 meq/día (lo normal equivale a 40 a 120 meq/día) con sólo un mínimo incremento de la concentración plasmática de K^+ (véase Fig. 26-3)⁷⁰.

PROBLEMAS

26-1. Un paciente con diarrea recurrente se queja de debilidad muscular severa. No hay historia de espasmo carpopedal o de hallazgos exploratorios como los signos de Trousseau o de Chvostek,

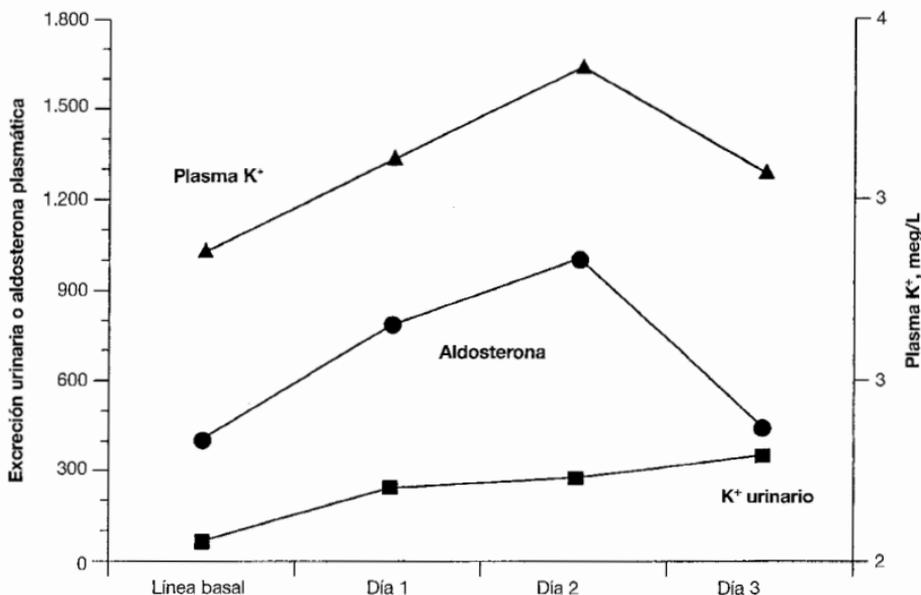


Figura 26-3. Respuesta en sujetos normales al incremento del aporte de K^+ hasta 400 meq/día. La excreción urinaria de K^+ se eleva a este nivel en 2 días y se mantiene. Esta respuesta es inicialmente producida por elevaciones del K^+ plasmático y de las concentraciones de aldosterona. Tras 20 días, la eficiencia de la excreción de K^+ ha aumentado y como resultado existe una menor elevación de la concentración plasmática de K^+ (hasta 4,2 meq/L) y una normalización de los niveles plasmáticos de aldosterona (Adaptado de Rabelink TJ, Koomans Ha, Hené RJ, Dorhout Mees EJ, *Kidney Int* 38:942, 1990.)

compatibles con hipocalcemia. El electrocardiograma revela cambios del segmento ST y de la onda T con latidos ventriculares precoces que pueden ser compatibles con hipopotasemia. Se obtienen los siguientes datos de laboratorio:

[Na⁺] plasmático = 140 meq/L
 [K⁺] = 1,3 meq/L
 [Cl⁻] = 117 meq/L
 [HCO₃⁻] = 10 meq/L
 [Albúmina] = 4,1 g/dL (normal= 3,5-5,0 g/dl)
 [Ca²⁺] = 6,3 mg/dl (normal = 8,8-10,5 mg/dl)
 pH arterial = 7,26
 P_{co₂} = 23 mm Hg

- a) ¿Qué efectos tendría sobre la concentración plasmática de K⁺ la corrección de la acidosis metabólica?
- b) ¿La corrección de la hipocalcemia formaría parte de su actitud terapéutica inicial?

BIBLIOGRAFÍA

1. Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na,K-pump in skeletal muscle. *Kidney Int* 35:1, 1989.
2. Sweadner K, Goldin SM. Active transport of sodium and potassium ions: Mechanism, function, and regulation. *N Engl J Med* 302:777, 1980.
3. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 72:521, 1982.
4. Rubini M. Water excretion in potassium-deficient man. *J Clin Invest* 40:2215, 1961.
5. Marples D, Prokjaer J, Dorup J, et al. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medullary and cortex. *J Clin Invest* 97:1960, 1996.
6. DeVoe RD, Maloney PC. Principles of cell homeostasis, in Mountcastle VB (ed): *Medical Physiology*, 14th ed. St Louis, Mosby, 1980.
7. Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular Physiology*, 4th ed. St Louis, Mosby, 1981, pp. 7-17.
8. Kuffler S, Nicholls JG. *From Neuron to Brain*, Saunderland, MA, Sinauer, 1976, chap 6.
9. Catterall WA. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 242:50, 1988.
10. Stuhmer W, Conti F, Suzuki H, et al. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. *Nature* 339:597, 1989.
11. Gilly WF, Armstrong CM. Threshold channels—A novel type of sodium channel in squid giant axon. *Nature* 309:448, 1984.
12. Miller C. 1990: Annus mirabilis of potassium channels. *Science* 252:1092, 1991.
13. Wright E, Schulman G. Principles of epithelial transport, in Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG (eds): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1987.
14. Adrian RH. The effect of internal and external potassium concentration on the membrane potential of frog muscle. *J Physiol (Lond)* 133:631, 1956.
15. Shanes AM. Electrochemical aspects of physiological and pharmacological action in excitable cells: Part II. The action potential and excitation. *Pharmacol Rev* 10:165, 1958.
16. Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine* 60:339, 1981.
17. Brown RS. Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int* 30:116, 1986.
18. Winkler AW, Hoff HE, Smith PK. The toxicity of orally administered potassium salts in renal insufficiency. *J Clin Invest* 20:119, 1941.
19. DeFronzo R, Taufield P, Black H, et al. Impaired renal tubular potassium secretion in sickle cell disease. *Ann Intern Med* 90:310, 1979.

20. DeFronzo RA, Bia M, Birkhead G. Epinephrine and potassium homeostasis. *Kidney Int* 20:83, 1981.
21. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta₂-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 309:1414, 1983.
22. DeFronzo RA, Sherwin RS, Dillingham M, et al. Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism: Studies with somatostatin in normal dogs and in normal and diabetic human beings. *J Clin Invest* 61:472, 1978.
23. Ferrannini E, Taddei S, Santoro D, et al. Independent stimulation of glucose metabolism and Na⁺-K⁺ exchange by insulin in the human forearm. *Am J Physiol* 255:E953, 1988.
24. Clausen T, Flatman JA. Effect of insulin and epinephrine on Na⁺-K⁺-ATPase and glucose transport in soleus muscle. *Am J Physiol* 252:E492, 1987.
25. Schnack C, Podolsky A, Watzke H, et al. Effect of somatostatin and oral potassium administration on terbutaline-induced hypokalemia. *Am Rev Respir Dis* 139:176, 1989.
26. Rosa RM, Silva P, Young JB, et al. Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med* 302:431, 1980.
27. Williams ME, Gervino EV, Rosa RM, et al. Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. *N Engl J Med* 312:823, 1985.
28. Allon M, Dansby L, Shanklin N. Glucose modulation of the disposal of an acute potassium load in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 94:475, 1993.
29. Dluhy RG, Axelrod L, Williams GH. Serum immunoreactive insulin and growth hormone response to potassium infusion in normal man. *J Appl Physiol* 33:22, 1972.
30. Kurtzman NA, Gonzalez J, DeFronzo RA, Giebisch G. A patient with hyperkalemia and metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 15:333, 1990.
31. Miner KL, Rowe JW. Potassium homeostasis during hyperinsulinemia: Effect of insulin level, β-blockade, and age. *Am J Physiol* 242:E373, 1982.
32. DeFronzo RA, Lee R, Joles A, Bia M. Effect of insulinopenia and adrenal hormone deficiency on acute potassium tolerance. *Kidney Int* 17:586, 1980.
33. Don BR, Sebastian A, Cheitlin M, et al. Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy. *N Engl J Med* 322:1290, 1990.
34. Giebisch G, Wang W. Potassium transport: From clearance to channels and pumps. *Kidney Int* 49:1624, 1996.
35. Stanton BA. Renal potassium transport: Morphological and functional adaptations. *Am J Physiol* 257:R989, 1989.
36. Stanton BA, Biemesderfer D, Wade JB, Giebisch G. Structural and functional study of the rat distal nephron: Effects of potassium adaptation and depletion. *Kidney Int* 19:36, 1981.
37. Himathongam T, Dluhy R, Williams GH. Potassium-aldosterone-renin interrelationship. *J Clin Endocrinol Metab* 41:153, 1975.
38. Muto S, Muto S, Giebisch G. Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. *Am J Physiol* 253:F753, 1987.
39. Rabinowitz L. Aldosterone and potassium homeostasis. *Kidney Int* 49:1738, 1996.
40. Young DB. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. *Am J Physiol* 255:F811, 1988.
41. Young DB, Paulsen AW. Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. *Am J Physiol* 244:F28, 1983.
42. Rose BD. Diuretics. *Kidney Int* 39:336, 1991.
43. Muto S, Sansom S, Giebisch G. Effects of a high potassium diet on electrical properties of cortical collecting ducts from adrenalectomized rabbits. *J Clin Invest* 81:376, 1988.
44. Garg LC, Narang N. Renal adaptation to potassium in the adrenalectomized rabbit: Role of distal tubular sodium-potassium adenosine triphosphatase. *J Clin Invest* 76:1065, 1985.
45. Stanton B, Pan L, Deetjen H, et al. Independent effects of aldosterone and potassium on induction of potassium adaptation in rat kidney. *J Clin Invest* 79:198, 1987.
46. Linas SL, Peterson LN, Anderson RJ, et al. Mechanism of renal potassium conservation in the rat. *Kidney Int* 15:601, 1979.
47. Okusa MD, Unwin RJ, Velazquez H, et al. Active potassium absorption by the renal distal tubule. *Am J Physiol* 262:F488, 1992.

48. Garg LC. Respective roles of H-ATPase and H-K-ATPase in ion transport in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2:949, 1991.
49. Kraut JA, Hiura J, Besancon M, et al. Effect of hypokalemia on the abundance of HK alpha 1 and HK alpha 2 protein in the rat kidney. *Am J Physiol* 272:F744, 1997.
50. Codina J, Delmas-Mata J, DuBose TD. Expression of HK2 protein is increased selectively in renal medulla by chronic hypokalemia. *Am J Physiol* 275:F433, 1998.
51. Squires RD, Huth EJ. Experimental potassium depletion in normal human subjects: I. Relation of ionic intakes to the renal conservation of potassium. *J Clin Invest* 38:1134, 1959.
52. Khuri RM, Wiederholt M, Strieder N, Giebisch G. Effects of flow rate and potassium intake on distal tubular potassium transfer. *Am J Physiol* 228:1249, 1975.
53. Good DW, Wright FW. Luminal influences on potassium secretion: Sodium concentration and fluid flow rate. *Am J Physiol* 236:F192, 1979.
54. Malnic G, Berliner RW, Giebisch G. Flow dependence of potassium secretion in cortical distal tubules of the rat. *Am J Physiol* 256:F932, 1989.
55. Seldin D, Welt L, Cort J. The role of sodium salts and adrenal steroids in the production of hypokalemic alkalosis. *Yale J Biol Med* 29:229, 1956.
56. Field MJ, Stanton BA, Giebisch G. Influence of ADH on renal potassium handling: A micro-puncture and microperfusion study. *Kidney Int* 25:502, 1984.
57. Cassola AC, Giebisch G, Wong W. Vasopressin increases density of apical low-conductance K^+ channels in rat CCD. *Am J Physiol* 264:F502, 1993.
58. Young DB, McCaa RE. Role of the renin-angiotensin system in potassium control. *Am J Physiol* 238:R359, 1980.
59. George JM, Wright L, Bell NJ, Bartter FC. The syndrome of primary aldosteronism. *Am J Med* 48:343, 1970.
60. Young DB, Jackson TE, Tipayamontri U, Scott RC. Effects of sodium intake on steady-state potassium excretion. *Am J Physiol* 246:F772, 1984.
61. Duarte CG, Chomety F, Giebisch G. Effect of amiloride, ouabain, and furosemide on distal tubule function in the rat. *Am J Physiol* 221:632, 1971.
62. Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giebisch G. Tubular action of diuretics: Distal effects on electrolyte transport and acidification. *Kidney Int* 28:477, 1985.
63. Giebisch G, Malnic G, Klose RM, Windhager EE. Effect of ionic substitutions on distal potential differences in rat kidney. *Am J Physiol* 211:560, 1966.
64. Garcia-Filho E, Malnic G, Giebisch G. Effects of changes in electrical potential difference on tubular potassium transport. *Am J Physiol* 238:F235, 1980.
65. Kleyman TR, Cragoe EJ Jr. The mechanism of action of amiloride. *Semin Nephrol* 8:242, 1988.
66. Schwartz WB, Jenson RL, Relman AS. Acidification of the urine and increased ammonium excretion without change in acid-base equilibrium: Sodium reabsorption as a stimulus to the acidifying process. *J Clin Invest* 34:673, 1955.
67. Light DB, McCann FV, Keller TM, Stanton BA. Amiloride-sensitive cation channel in apical membrane of inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 255:F278, 1988.
68. Hayslett JP, Binder HJ. Mechanism of potassium adaptation. *Am J Physiol* 243:F103, 1982.
69. Jackson CA. Rapid renal potassium adaptation in rats. *Am J Physiol* 263:F1098, 1992.
70. Rabelink TJ, Koomans HA, Hené RJ, Dorhout Mees EJ. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int* 38:942, 1990.

Hipopotasemia 27

Se aconseja la lectura del Capítulo 26, que trata sobre la introducción a las alteraciones del potasio, antes de proceder al estudio de este tema.

ETIOLOGÍA

El potasio se introduce en el organismo mediante la ingesta alimenticia o bien por infusión intravenosa, se almacena inicialmente en las células y posteriormente es excretado en la orina y, en menor grado, en las heces y el sudor. La alteración en uno o más de estos pasos puede desencadenar una hipopotasemia (Tabla 27-1). En esta sección se revisan las causas de la depleción de K^+ , así como algunos aspectos del diagnóstico y el tratamiento de determinados trastornos. Los principios generales relacionados con el tratamiento del paciente con hipopotasemia se describen más adelante.

Disminución del aporte

El rango normal de ingesta de K^+ con los alimentos es aproximadamente de 40 a 120 meq/día, siendo la mayor parte de este K^+ excretado en la orina. Si se disminuyen los aportes, la excreción de K^+ puede reducirse hasta un mínimo de 5 a 25 meq/día^{1,2}. Esta adaptación renal está más relacionada con la reabsorción que con la secreción de K^+ en los túbulos colectores corticales y medulares. Como se ha descrito en el Capítulo 12, la secreción distal de K^+ tiene lugar en las células principales de estos segmentos bajo la influencia de la aldosterona; la reabsorción activa de K^+ , por otra parte, se produce en las células intercaladas y está mediada por bombas ATPasa H^+-K^+ de la membrana luminal, que reabsorben K^+ y secretan H^+ ; la hipopotasemia incrementa la actividad de estas bombas^{3,7}.

La respuesta renal a la depleción de K^+ es suficientemente eficaz como para que una dieta pobre en K^+ (o un contenido bajo de K^+ en la alimentación parenteral) no se acom-

Tabla 27-1. Etiología de la hipopotasemia

Disminución del aporte

- A. Ingesta alimenticia baja o sueroterapia intravenosa libre de K⁺
- B. Ingestión de arcilla

Redistribución intracelular, produciéndose hipopotasemia transitoria

- A. Elevación del pH extracelular
- B. Aumento de la insulina disponible
- C. Actividad β-adrenérgica elevada: estrés, isquemia coronaria, *delirium tremens*, administración de agonistas β-adrenérgicos para el asma o la insuficiencia cardíaca
- D. Parálisis episódica, forma hipopotasémica
- E. Tratamiento de anemias megaloblásticas con vitamina B₁₂ o ácido fólico, o de neutropenias con GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos)
- F. Pseudohipopotasemia
- G. Hipotermia
- H. Intoxicación por cloroquina

Aumento de las pérdidas digestivas**Aumento de las pérdidas urinarias**

- A. Diuréticos de asa y tiazidas
- B. Exceso de mineralocorticoides (véase Tabla 27-2)
- C. Síndrome de Liddle
- D. Síndromes de Bartter o de Gitelman
- E. Aumento de flujo hacia la nefrona distal
 1. Diuréticos de asa y tiazidas
 2. Nefropatías pierde-sal
- F. Reabsorción de sodio con un anión no reabsorbible
 1. Vómitos o aspiración nasogástrica
 2. Acidosis metabólica
 3. Derivados de la penicilina
- G. Anfotericina B
- H. Hipomagnesemia
- I. Poliuria
- J. L-dopa

Aumento de las pérdidas por sudoración**Díálisis****Depleción de potasio sin hipopotasemia**

*Causas más frecuentes

pañe de unas pérdidas de K⁺ significativas, a menos que los aportes estén gravemente limitados. Como el K⁺ se encuentra en la carne, la fruta y algunas verduras, es difícil mantener una restricción marcada de K⁺, por lo que es una causa rara de hipopotasemia en personas normales. Sin embargo, la ingesta reducida puede añadirse a otras causas de depleción de K⁺. Por ejemplo, la población pobre de ámbitos rurales puede tener una ingesta media de K⁺ de sólo 25 meq/d, en parte debido al coste relativamente elevado de los alimentos que contienen K⁺⁸. Estos pacientes tienen más riesgo de padecer hipopotasemia si reciben diuréticos como tratamiento para la hipertensión. Del mismo modo,

las dietas proteicas líquidas hipocalóricas para adelgazar rápidamente pueden provocar una depleción de K^+ a menos que se administren suplementos de K^+ ⁹.

Los aportes de K^+ pueden estar también limitados por la ingesta crónica de arcilla, una práctica no tan rara de algunas áreas rurales del sudeste de los EE.UU.¹⁰. Parece que la arcilla se une al K^+ y al hierro de los alimentos directamente, lo que reduce su disponibilidad para la absorción. Es posible encontrar casos de hipopotasemia y de anemia por déficit de hierro si la ingesta se mantiene durante un tiempo prolongado*.

Redistribución intracelular

El transporte del K^+ desde el espacio extracelular al interior de las células tiene lugar en diferentes enfermedades, produciendo una disminución transitoria de la concentración plasmática de K^+ que puede llegar a ser clínicamente significativa.

Elevación del pH extracelular. La alcalosis, sea metabólica o respiratoria, promueve la entrada de K^+ en las células. En estos casos, los iones H^+ son liberados por los tampones celulares y desplazados al espacio extracelular, y así minimizan la elevación del pH. Para mantener la electroneutralidad, penetran en la célula K^+ (y Na^+) extracelulares^{12,13}. En general, la concentración plasmática de K^+ desciende menos de 0,4 meq/L por cada 0,1 de elevación del pH extracelular¹³; por este motivo, el grado de hipopotasemia inducido por alcalosis suele ser ligero.

Existe un descenso parecido de la concentración plasmática de K^+ cuando se administra $NaHCO_3$ para corregir la acidosis metabólica. En este caso, tanto la elevación del pH como el efecto directo producido por el incremento de la concentración plasmática de HCO_3^- parecen contribuir al movimiento del K^+ al interior de las células¹⁴.

Aunque el efecto de la alcalosis por sí sola sea relativamente escaso, *la hipopotasemia es un hallazgo frecuente en la alcalosis metabólica*. Quizá la principal explicación para esta asociación sea que los factores causantes (diuréticos, vómitos, hiperaldosteronismo) induce tanto la pérdida de K^+ como de H^+ . Además, la aparición de una hipopotasemia puede desempeñar un papel importante en la génesis y el mantenimiento de la alcalosis metabólica (véase Cap. 18). En pacientes con hiperaldosteronismo primario, por ejemplo, no aparece alcalosis metabólica si se evita la hipopotasemia con la reposición de KCl ¹⁵.

Existen al menos tres factores que pueden contribuir a este efecto del K^+ :

- El descenso de la concentración plasmática de K^+ produce un recambio transcelular consistente en la salida de K^+ desde el interior de las células para rellenar los depósitos extracelulares. Se mantiene la electroneutralidad gracias a la entrada de Na^+ y H^+ en las células, lo que supone crear una *acidosis intracelular* y una *alcalosis extracelular*^{16,17}. Por este motivo, la hipopotasemia contribuye a perpetuar

* El efecto de la arcilla en el equilibrio del K^+ varía con el tipo de arcilla ingerida. La roja, por ejemplo, contiene una cantidad relativamente grande de K^+ , y su ingesta puede producir hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal avanzada¹¹.

una alcalosis metabólica, debido a la secreción de H^+ y a la reabsorción de HCO_3^- en las células de los túbulos renales, lo que impide la excreción del HCO_3^- en exceso^{18,20}. Esta respuesta es probablemente un reflejo de la acidosis intracelular²¹, un potente estímulo para la secreción de H^+ (véase Cap. 11).

- La hipopotasemia y la aldosterona parecen tener un efecto potenciador en la secreción distal de hidrogeniones y por tanto en el desarrollo y mantenimiento de una alcalosis metabólica mediante la estimulación de las bombas H^+-K^+ ATPasa y H^+ ATPasa, respectivamente²². En este sentido es importante destacar que muchas de las causas de hipopotasemia (como los vómitos, el tratamiento con diuréticos y el hiperaldosteronismo primario) se asocian tanto a una reducción de la concentración plasmática de K^+ como a un aumento en la liberación de aldosterona.
- La menor concentración de K^+ en el espacio luminal en casos de hipopotasemia puede conducir a un incremento de la unión de NH_4^+ al sitio de unión del K^+ en el transportador de $Na^+-K^+-2Cl^-$ situado en la parte gruesa ascendente del asa de Henle. Como consecuencia, se ve facilitada la reabsorción de NH_4^+ en el asa y la recirculación medular de NH_3 subsiguiente, con lo que aumenta la eficacia de la secreción de NH_3 en los túbulos colectores medulares y la excreción neta de ácidos (véase pág. 341). Aunque no se ha comprobado esta hipótesis de la hipopotasemia, el efecto opuesto (descenso en la reabsorción de NH_4^+ en el asa, recirculación y excreción urinaria de NH_4^+) si se ha demostrado en la hiperpotasemia^{23,24}.

Disponibilidad aumentada de insulina. La insulina promueve la entrada de K^+ en las células hepáticas y del músculo esquelético^{25,26}, aparentemente gracias al aumento de la actividad de la bomba Na^+-K^+ ATPasa^{27,28}. El caso en el que este mecanismo puede producir hipopotasemia es durante el tratamiento de una hiperglucemia severa en el seno de una diabetes mellitus descompensada. Estos pacientes tienen una marcada depleción de K^+ , aunque la concentración plasmática inicial de K^+ suele ser normal o elevada, ya que la combinación del déficit de insulina y la hiperosmolalidad favorece el desplazamiento de K^+ intracelular hacia el espacio extracelular (véase Cap. 25)²⁹. Estas alteraciones se corrigen con insulina, que entonces desenmascara la depleción subyacente de K^+ .

La hipopotasemia leve también puede estar relacionada con una sobrecarga de hidratos de carbono o con la administración exógena de insulina^{26,30,31}. Este efecto puede llegar a ser importante si se proporciona KCl en sueros glucosados intravenosos como parte del tratamiento de la hipopotasemia. En este caso, puede existir una mayor reducción (transitoria) de la concentración de K^+ en el plasma, con el subsiguiente riesgo de arritmias ventriculares³⁰.

Actividad β -adrenérgica elevada. Las catecolaminas favorecen la entrada de K^+ al interior de las células, respuesta mediada por los receptores β -adrenérgicos^{32,33} y relacionada también con una actividad aumentada de la bomba Na^+-K^+ ATPasa²⁸. Por este motivo puede inducirse una hipopotasemia transitoria cuando la liberación de adrenalina es estimulada por hipoglucemia o por el estrés de una enfermedad aguda^{33,34}. Por

ejemplo, el tratamiento de la hipertensión leve con diuréticos a menudo se asocia a una hipopotasemia ligera (véase más adelante); sin embargo, la liberación de adrenalina debida al estrés (p.ej., durante un episodio de isquemia coronaria) puede acentuar de manera peligrosa ésta hipopotasemia hasta niveles inferiores a 2,8 meq/L (Fig. 27-1)³⁵. Esta hipopotasemia, ahora severa, puede desencadenar la aparición de arritmias ventriculares graves³⁶.

La hipopotasemia que presumiblemente refleja la liberación de adrenalina por estrés ha sido descrita en muchas otras enfermedades, entre ellas la reanimación cardiopulmonar, *delirium tremens*, traumatismo craneoencefálico agudo e intoxicación por teofilinas, especialmente si ésta es aguda³⁷⁻⁴⁰. También puede detectarse un efecto parecido, con una caída brusca de la concentración plasmática de K^+ de 0,5-1 meq/L, por la administración de agonistas de 0,5-1 meq/L, por la administración de agonistas β -adrenérgicos (como el albuterol, terbutalina, dobutamina o ritodrina), para tratar el asma, la insuficiencia cardíaca y otros trastornos. En la insuficiencia cardíaca, por ejemplo, un descenso rápido de la concentración plasmática de K^+ de unos 0,4 meq/L tras la administración de dobutamina puede exacerbar las arritmias ventriculares⁴³.

Por otra parte, se han utilizado los agonistas con insuficiencia renal avanzada, dada su capacidad para reducir transitoriamente el K^+ plasmático hasta que pueda extraerse el exceso de K^+ con resinas de intercambio catiónico o diálisis (véase Cap. 28)⁴⁵.

Es posible evitar el efecto de la adrenalina sobre el equilibrio del K^+ mediante bloqueantes β -adrenérgicos no selectivos, como el propanolol. En cambio, los agentes β -selectivos como el atenolol son relativamente ineficaces⁴⁶, ya que el desplazamiento de K^+ inducido por adrenalina está mediado por receptores β_2 ³³. Aunque el propanolol conserva de manera relativamente estable la concentración de K^+ en plasma, puede conllevar cierto riesgo en situaciones de exceso de adrenalina, dado que también inhibe la

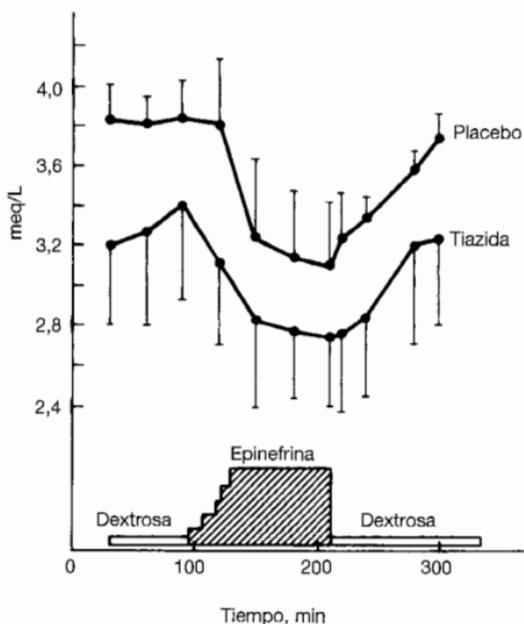


Figura 27-1. Concentración plasmática de K^+ durante la infusión de adrenalina (a dosis fisiológicas) en seis pacientes pretratados con un placebo o con un diurético tiazídico durante 7 días. La concentración de K^+ en plasma descendió en ambos grupos, pero alcanzando niveles potencialmente peligrosos en aquellos tratados con diuréticos y con hipopotasemia leve basal. (Eje abscisas: tiempo, min. Eje ordenadas: potasio plasmático, meq/L. Líneas: arriba, placebo; abajo, tiazidas. Columnas, de izq a dcha: dextrosa, adrenalina, dextrosa).

respuesta vasodilatadora mediada por los β_2 . Por tanto, no existiría oposición a la vasoconstricción concurrente α -adrenérgica, provocando un aumento en la presión diastólica que puede exceder los 20 mm Hg.

Parálisis episódica. La parálisis episódica es una rara enfermedad caracterizada por crisis recurrentes de debilidad o parálisis muscular, que pueden ser fatales si afectan a los músculos respiratorios⁴⁷. La gravedad de cada episodio es variable, desde debilidad en un solo grupo muscular hasta parálisis difusa.

Se han descrito formas hipopotasémicas, hiperpotasémicas y normopotasémicas^{47,48}. La forma hipopotasémica puede ser familiar, con herencia autosómica dominante, o adquirida como resultado de una tirotoxicosis (especialmente en varones chinos)⁴⁹⁻⁵³. En cualquiera de los casos, los episodios pueden estar desencadenados por el descanso tras ejercicio físico, el estrés o la administración de insulina o adrenalina*. Estas crisis están relacionadas con desplazamientos bruscos del K^+ hacia el interior celular, lo que provoca una caída en la concentración plasmática de K^+ (normal entre las crisis) hasta un valor de 1,5-2,5 meq/L. La hipopotasemia a veces se acompaña de hipofosfatemia e hipomagnesemia⁵⁴. Si no se trata, se recupera la fuerza muscular de 6 a 48 h después, cuando el K^+ vuelve a salir al espacio extracelular.

En la actualidad se conoce mejor la patogénesis de la enfermedad familiar. El gen alterado está localizado en la mayoría de los casos en el cromosoma 1q; el defecto se encuentra en la subunidad α , del canal del calcio sensible a dihidropiridinas del músculo esquelético^{55,56}. Lo que se desconoce todavía es cómo un defecto del canal de calcio puede conducir a desplazamientos episódicos del K^+ hacia el interior de las células. El calcio intracelular está aumentado en estos pacientes, por lo que se cree que el defecto del receptor puede favorecer la entrada de calcio al espacio intracelular⁵⁵. Sin embargo, puede que el mecanismo no consista en el desplazamiento de calcio; el canal de calcio sensible a dihidropiridinas también actúa como un detector de voltaje para el acoplamiento excitación-contracción⁵⁷, y el defecto en la parálisis episódica hipopotasémica se asocia a una menor corriente de K^+ ATP-sensible en el sarcolema⁵⁸. Estudios *in vitro* han demostrado que el bloqueo de los canales de calcio tipo L no evita la despolarización de la membrana inducida por insulina en las fibras musculares de pacientes con parálisis episódica hipopotasémica⁵⁹.

En la tirotoxicosis existe una sensibilidad aumentada a las catecolaminas, y la administración de bloqueantes β -adrenérgicos puede minimizar la severidad y el número de los ataques y, en algunos casos, la caída en la concentración plasmática de K^+ ^{50,51}. Estos hallazgos sugieren un papel importante del incremento de la actividad simpática, aunque se desconoce cómo produce un descenso tan marcado de K^+ en plasma⁴⁸.

Además, la hormona tiroidea aumenta la actividad de la Na^+-K^+ ATPasa (y por tanto la tendencia a introducir el potasio en las células), y los pacientes con tirotoxicosis y parálisis episódica tienen una mayor actividad de la bomba de sodio que aquéllos sin episodios de parálisis⁶⁰. El exceso de hormona tiroidea puede predisponer por tanto a la

* La mayor parte de los factores desencadenantes, como la comida rica en hidratos de carbono o el estrés, también disminuyen la concentración plasmática de K^+ en individuos normales, pero en ellos el efecto es mucho menos pronunciado y no aparece sintomatología.

parálisis episódica debido al aumento de la susceptibilidad de hipopotasemia por adrenalina o insulina⁵². También es posible que los asiáticos susceptibles de padecer parálisis episódica por tirotoxicosis tengan canales de calcio mutados, que no sean motivo suficiente para producir síntomas en situación de normotiroidismo⁴⁷.

Debe sospecharse una parálisis episódica hipopotasémica por la historia clínica (incluyendo los posibles antecedentes en la familia), la severidad de la hipopotasemia en ausencia de una causa obvia y la rápida normalización del K^+ en plasma y el alivio de los síntomas tras la administración de K^+ . Deben realizarse pruebas de función tiroidea en pacientes sin antecedentes familiares.

Una forma aguda de parálisis parecida puede ser la de intoxicación por bario, normalmente por alimentos contaminados⁴⁸. En este caso, el bario bloquea los canales de K^+ de la membrana celular que permiten la salida del K^+ intracelular hacia el espacio extracelular. Los pacientes que se someten a procedimientos diagnósticos radiográficos no tienen riesgo de padecer este problema, ya que el sulfato de bario utilizado en los estudios gastrointestinales no se absorbe a la circulación sistémica.

Tratamiento. El tratamiento de una crisis aguda de parálisis episódica hipopotasémica consiste en la administración oral de 60 a 120 meq de KCl. Esto debería incrementar la fuerza muscular en 15-20 min. Si no se observa mejoría, se pueden administrar otros 60 meq. Debe confirmarse la presencia de hipopotasemia *antes* de comenzar el tratamiento, ya que la administración de K^+ puede exacerbar las formas hiperpotasémicas y normopotasémicas (véase Cap. 28)^{48,59}. Es más, una administración excesiva de potasio durante el episodio agudo puede conducir a hiperpotasemia postterapéutica cuando el potasio salga del interior de las células^{52,54}.

La prevención de los episodios hipopotasémicos consiste en restaurar el eutiroidismo en pacientes con tirotoxicosis y administrar un bloqueante β -adrenérgico en cualquier parálisis periódica conocida o tirotóxica. Los β -bloqueantes pueden minimizar el número y la severidad de los ataques y, en la mayoría de los casos, limitar la caída de la concentración plasmática de potasio. Es preferible un β -bloqueante no selectivo (como el propanolol); es menos probable que los β_1 -selectivos inhiban el efecto hipopotasémico de la adrenalina mediado por los receptores β_2 , y por tanto son menos eficaces en la prevención de episodios de parálisis⁴⁷.

Otras modalidades que también pueden ser útiles en la prevención son los suplementos de K^+ , los diuréticos ahorradores de K^+ , una dieta pobre en hidratos de carbono y la acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica^{48, 52-52}.

Tratamiento de anemia o neutropenia. Un incremento agudo en la producción de células hematopoyéticas por la médula ósea se asocia a la captación de K^+ por parte de las células nuevas, lo que puede ser suficiente como para inducir una hipopotasemia. Por ejemplo, la administración de ácido fólico o vitamina B_{12} a pacientes con anemia megaloblástica reduce con frecuencia la concentración de K^+ en plasma hasta 3,0 meq/L o incluso menos, con el consiguiente riesgo de arritmias cardíacas; esta respuesta es más acentuada en las primeras 48 h, cuando la producción de hematíes y plaquetas es máxima⁶³. En comparación, es rara una caída significativa del K^+ plasmático en otros

tipos de anemia (como la relacionada con un déficit de hierro), ya que el tratamiento de estos trastornos se acompaña de una producción celular a una velocidad mucho más lenta.

Puede inducirse una hipopotasemia marcada por la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) para corregir una neutropenia. Aquellos pacientes con un marcado aumento en la producción de leucocitos pueden llegar a tener una concentración plasmática de K^+ inferior a 2 meq/L⁶⁴.

La concentración de K^+ en plasma también puede descender por debajo de los 3,0 meq/L tras múltiples transfusiones con hematies lavados y congelados⁶⁵. Estas células, y no aquellas conservadas con ácido-citrato-dextrano, pierden hasta un 50% del K^+ durante su almacenamiento. En el receptor, el K^+ se desplaza rápidamente hacia el espacio intracelular para reparar el déficit.

Seudohipopotasemia. Las células metabólicamente activas pueden captar K^+ incluso después de que la sangre haya sido extraída. En este caso, descrito a veces en leucemias mieloides agudas con un recuento de leucocitos muy elevado, el paciente puede tener una concentración plasmática de K^+ relativamente normal, pero el valor obtenido ser inferior a 1,0 meq/L (sin sintomatología) si se deja reposar la sangre a temperatura ambiente durante un tiempo prolongado⁶⁶. Se evita este problema si se separan rápidamente el plasma o suero de las células o si se conserva la sangre a 4 °C.

Hipotermia. Una hipotermia accidental o inducida puede hacer descender la concentración de K^+ en plasma por debajo de los 3,0 meq/L, aparentemente por la entrada de K^+ en las células^{67,68}. Es un efecto rápidamente reversible con el recalentamiento e incluso puede asociarse a *hiperpotasemia* si éste es excesivo, especialmente si se ha administrado K^+ durante el periodo de hipotermia⁶⁷. Es más, aquellos pacientes que han fallecido tras una hipotermia accidental pueden presentar un K^+ plasmático entre 10 y 20 meq/L, secundario a la necrosis tisular irreversible⁶⁸.

Intoxicación por cloroquina. La hipopotasemia es un hallazgo habitual en la intoxicación aguda por cloroquina, con cifras inferiores a los 2,0 meq/L en casos severos⁶⁹. Parece deberse a un desplazamiento de K^+ hacia el interior de las células, y puede exacerbarse por la administración de adrenalina para el tratamiento de la intoxicación.

Aumento de las pérdidas digestivas

En individuos normales se liberan diariamente a la luz del tubo digestivo de 3 a 6 litros de secreciones gástricas, pancreáticas, biliares e intestinales. Se reabsorbe casi todo este líquido, y sólo son eliminados con las heces unos 100 a 200 ml de agua y de 5 a 10 meq de K^+ . Dado que estas secreciones contienen K^+ , la pérdida exagerada de cualquiera de ellas (por reabsorción disminuida o por secreción incrementada) puede conducir a una depleción de K^+ . Esto puede observarse con los vómitos (aunque en este caso suelen ser más importantes las pérdidas urinarias: véase más adelante), diarrea, fí-

tulas o drenajes intestinales, o pérdidas de secreciones colónicas por un adenoma veloso o por abuso crónico de laxantes⁷⁰⁻⁷⁶.

La hipopotasemia es más frecuente cuando las pérdidas tienen lugar durante un periodo prolongado, como con un adenoma veloso, o bien si son agudas pero masivas⁷⁷. En el cólera, por ejemplo, las pérdidas fecales diarias pueden estar sobre los 8 litros, los 1.000 meq de Na^+ y los 130 meq de K^+ ⁷¹. También se han descrito pérdidas diarias de líquido superiores a los 6 litros y los 300 meq de K^+ en pacientes con un síndrome VIPoma (diarrea acuosa severa y aclorhidria, habitualmente debida a un tumor de células no- β productor de un péptido intestinal vasoactivo)⁷²⁻⁷⁴.

En muchos casos, sin embargo, el aumento de las pérdidas fecales no explica todo el déficit de K^+ . Los individuos normales ingieren una media de 80 meq de potasio diariamente. La excreción urinaria de K^+ debe ser inferior a los 15 a 25 meq/d en presencia de hipopotasemia^{1,2}. Por tanto, las pérdidas fecales (normalmente alrededor de los 10 meq/día) deben estar entre los 55 y 65 meq/día para inducir directamente una hipopotasemia. Muchos pacientes con hipopotasemia tienen una excreción fecal de potasio baja, lo que significa que otros factores (como la disminución de la ingesta y quizá la excreción urinaria de K^+ inducida por hiperaldosteronismo) deben desempeñar un papel importante⁷⁷.

Aumento de las pérdidas urinarias

La excreción urinaria de K^+ está determinada principalmente por la secreción de K^+ en la nefrona distal, especialmente en el túbulo colector cortical (véase Cap. 12). Una pérdida urinaria de K^+ inapropiada que conduzca a una hipopotasemia suele deberse a enfermedades con exceso de mineralocorticoides y/o aumento del flujo urinario de agua y sodio en el punto secretor distal (Tabla 27-1).

Diuréticos de asa y tiacídicos. La hipopotasemia es un problema relativamente frecuente con el uso de diuréticos de asa y tiacídicos. Cuando se utilizan hidroclorotiazidas para el tratamiento de una hipertensión esencial, por ejemplo, el riesgo de hipopotasemia es dosis-dependiente, con un descenso de la concentración plasmática de K^+ de alrededor de 0,5 meq/L con 50 mg al día^{78,79}. La clortalidona, de mayor vida media, tiene un efecto calurético más potente, ya que reduce la concentración de K^+ en plasma unos 0,8 a 0,9 meq/L con una dosis diaria de 50 mg⁷⁸.

Parecen ser dos los factores implicados en el aumento de la excreción urinaria de K^+ con estos fármacos: (1) el incremento del flujo hacia el punto secretor distal, secundario a la inhibición de la reabsorción de NaCl y agua en el asa de Henle y el túbulo distal, y (2) la secreción de aldosterona facilitada tanto por la enfermedad subyacente (insuficiencia cardíaca o cirrosis) como por la depleción de volumen^{80,81}. Además, la hipomagnesemia provocada por diuréticos (véase más adelante) y el descenso en la reabsorción de K^+ por la bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en el asa de Henle con los diuréticos de asa (véase Fig. 4-2) también favorecen la pérdida de K^+ por la orina.

El grado de pérdida de K^+ es dosis-dependiente. Es importante tener esto en cuenta en muchos pacientes con hipertensión esencial de leve a moderada, en los cuales la hipopotasemia

potasemia inducida por diuréticos se ha convertido en un problema menos frecuente desde que se ha demostrado que un tratamiento con tiazidas a dosis bajas (p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida o un equivalente) produce frecuentemente un efecto antihipertensivo similar al obtenido con dosis mayores y con un descenso mínimo de la concentración de K^+ en plasma (Fig. 27-2)^{82,83}.

Si la dosis de diurético y la ingesta son relativamente constantes, toda la pérdida de K^+ se produce en las dos primeras semanas de tratamiento (véase pág. 453)⁸⁴. En ese momento, se alcanza un *nuevo estado de equilibrio entre las entradas y salidas de K^+* . Aunque el diurético sigue favoreciendo la salida de K^+ , se reduce este efecto por la combinación del descenso del flujo distal (inducido por la hipovolemia asociada) y el efecto directo ahorrador de K^+ de la hipopotasemia (véase «Síntomas», más adelante)^{1,2}.

Tratamiento. Se ha relacionado la hipopotasemia asociada a diuréticos con una incidencia de arritmias más alta⁸⁵, y el tratamiento diurético tanto para la hipertensión como para la insuficiencia cardiaca con un aumento del fallecimiento por arritmias que puede prevenirse con la administración de un diurético ahorrador de K^+ (como la espironolactona), por lo que se deduce que puede deberse a depleción de K^+ ⁸⁶⁻⁸⁹. Por este motivo suelen tratarse incluso las hipopotasemias secundarias a diuréticos leves, y algunos intentan que la concentración plasmática de K^+ en pacientes con insuficiencia cardiaca sea superior a los 4 meq/L. Este objetivo puede alcanzarse mediante suplementos de KCl (normalmente con 40 meq/día se eleva la concentración de K^+ en plasma alrededor de 0,5 meq/L)⁷⁹ o con diuréticos ahorradores de K^+ , que además corrigen parcialmente la depleción de magnesio inducida por diuréticos gracias a la disminución de su excreción[†].

La corrección de la hipopotasemia puede tener otra ventaja en pacientes hipertensos, ya que desciende la presión arterial en 5 mm Hg a 10 mm Hg en algunos casos^{90,91}.

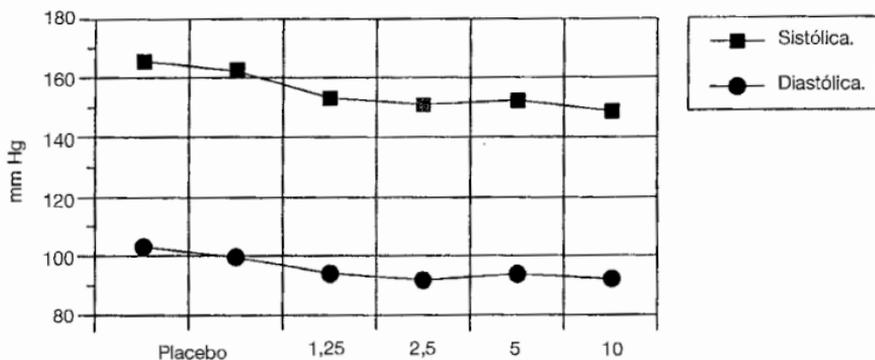


Figura 27-2. Respuesta antihipertensiva a la bendrofluazida según la dosis (multiplicar por 10 para calcular las dosis equivalentes de hidroclorotiazida). La dosis inicial de 1,25 mg desciende la presión arterial en comparación con el placebo; sin embargo, dosis mayores producen una respuesta antihipertensiva ligeramente superior. Cada grupo de tratamiento contiene unos 52 pacientes aproximadamente.

Todavía no se conoce bien el mecanismo, pero puede contribuir el aumento de la excreción de Na^+ .

Exceso de mineralocorticoides. La aldosterona, mineralocorticoide endógeno primario, estimula la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ y H^+ (véase Cap. 6). Por este motivo, una secreción excesiva de aldosterona (o de cualquier otro mineralocorticoide) puede producir una hipopotasemia con alcalosis metabólica⁹²⁻⁹⁵. Sin embargo, no suelen aparecer edemas en sujetos normales, debido a que la retención inicial de Na^+ va seguida de una natriuresis espontánea, un fenómeno conocido como *escape de aldosterona*. Tanto el ascenso de la presión arterial sistémica como la secreción facilitada de péptido natriurético atrial contribuyen a este aumento de la excreción de Na^+ (véase pág. 185).

Para que aparezca hipopotasemia es necesario que exista un aporte adecuado de Na^+ y agua a la nefrona distal. Cuando desciende este flujo distal por depleción de volumen circulante efectivo, la secreción de K^+ puede mantenerse relativamente inalterada a pesar del hiperaldosteronismo⁹⁶. Por tanto, pacientes con insuficiencia cardíaca o cirrosis no complicadas suelen tener concentraciones plasmáticas de K^+ normales. Sin embargo, puede aparecer rápidamente si se estimula el aporte distal con la administración de diuréticos.

El exceso de mineralocorticoides primario tiene lugar en diversas enfermedades (Tabla 27-2)⁹²⁻⁹⁵. Además de la hipopotasemia y la alcalosis metabólica, también pueden observarse hipertensión y una hipernatremia leve. La expansión de volumen comienza con el aumento de la presión arterial⁹⁷ y contribuye al ascenso de la concentración de Na^+ en plasma (hasta los 145 meq/L) al elevar el punto de equilibrio del osmostato (véase pág. 759)⁹⁸.

Hiperaldosteronismo primario. Puede aparecer una hipersecreción autónoma de aldosterona como consecuencia de un adenoma o carcinoma adrenal unilateral, o por hiperplasia bilateral⁹²⁻⁹⁵. El adenoma se observa en el 65 % de los casos, siendo la hiper-

Tabla 27-2. Causas de exceso primario de mineralocorticoides

Hiperaldosteronismo primario

- A. Adenoma
- B. Hiperplasia
- C. Carcinoma

Enfermedad de Cushing (algunos casos)

Ingesta crónica de mineralocorticoides exógenos

- A. Fludrocortisona

Hiperreninismo

- A. Estenosis de arteria renal
- B. Tumor secretor de renina

Hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides

Hipersecreción de deoxicorticosterona u otro mineralocorticoide

- A. Déficit de CYP17 (17 α -hidroxilasa)
- B. Déficit de CYP11B1 (11 β -hidroxilasa)
- C. Niveles normales de cortisol con ingesta crónica de regaliz o síndrome semejante al exceso de mineralocorticoides

plasia lo más frecuente en el resto de los casos. Debido a la ligera hipervolemia existente, la actividad de renina plasmática suele estar disminuida (aunque no siempre)⁹². La hiperplasia es generalmente más suave, con una menor secreción de aldosterona y menos hipopotasemia.

No se conocen bien los factores responsables de la hiperplasia adrenal⁹⁴. Puede contribuir el aumento de la sensibilidad de la zona adrenal glomerular a la angiotensina II. Esta relación explicaría la elevación característica de la concentración plasmática de aldosterona entre las muestras tomadas en posición supina a las 8 h y las obtenidas en bipedestación a las 24 h, ya que se asume que la posición en bipedestación conlleva un acúmulo de sangre en las extremidades inferiores, depleción ligera del volumen efectivo y activación del eje renina-angiotensina. Por el contrario, no suelen encontrarse diferencias, o como mucho un ligero descenso en los niveles de aldosterona a lo largo del día en pacientes con un adenoma adrenal, diferencia que puede ayudar a distinguir entre la hiperplasia y el adenoma.

En otro tipo poco frecuente de hiperplasia adrenal con herencia autosómica dominante, la hipersecreción de aldosterona se revierte con la administración de glucocorticoides, como la dexametasona^{99,100}. Los sujetos normales sintetizan aldosterona en la zona glomerular, pero no en la zona fascicular sensible a la hormona adrenocorticotropa (ACTH), porque carece de las enzimas necesarias para añadir un grupo aldehído a la corticosterona en el carbono en posición 18 (Fig. 27-3).

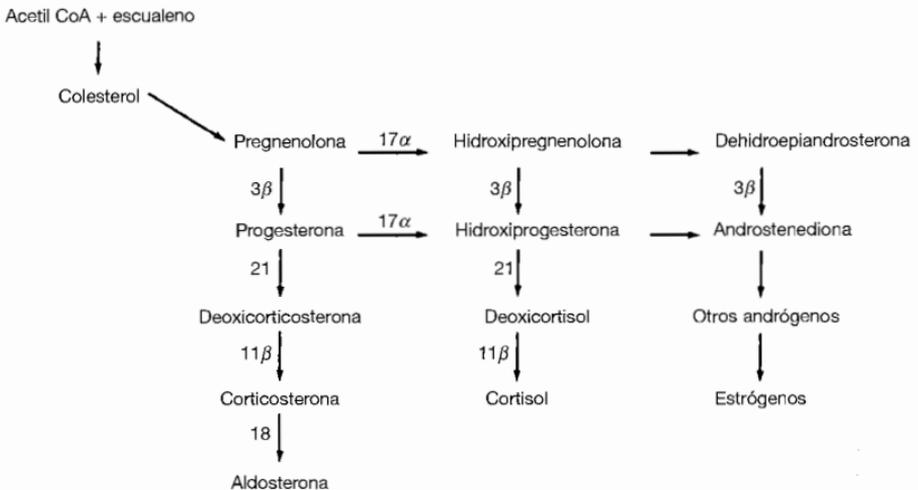


Figura 27-3. Vías esquemáticas de la biosíntesis adrenal de esteroides. Los números sobre las flechas indican enzimas específicas: 17 α se refiere a la 17 α -hidroxilasa; 3 β a la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa; 21 a la 21-hidroxilasa; 11 β a la 11 β -hidroxilasa; el 18 se refiere a un proceso en dos pasos que consiste en añadir un aldehído en el carbono en posición 18. Las últimas reacciones se desarrollan solamente en la zona glomerulosa, lugar de secreción de la aldosterona. Cualquier déficit de estas enzimas conduce a la producción de mineralocorticoides anómalos (así como de glucocorticoides y andrógenos).

El hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides parece deberse a un *gen quimérico* en el cromosoma 8 que contiene la subunidad reguladora de la 11β -hidrolasa (la enzima que convierte el deoxicortisol en cortisol) y el código de secuencias para la aldosterona sintasa (la enzima responsable de la adición de un 18-aldehído)⁹⁹. La presencia de la porción 11β -hidroxilasa supone la existencia de actividad enzimática en la zona fascicular y además es sensible a la ACTH. Por tanto, los niveles normales de ACTH necesarios para la secreción de cortisol conducen a la hipersecreción de aldosterona; puede corregirse este problema con la administración exógena de glucocorticoides, que reducirá la liberación de ACTH.

Existe una segunda forma de hiperaldosteronismo familiar autosómica dominante que no revierte con tratamiento glucocorticoideo. Todavía no se conoce la patogénesis de esta alteración¹⁰¹.

Síndrome de Cushing (exceso de glucocorticoides). El cortisol, el glucocorticoide más activo, se sintetiza en la zona fascicular bajo la influencia de la ACTH. El cortisol se une al receptor de mineralocorticoides tan fuertemente como la aldosterona; de todas formas, el cortisol suele tener una débil actividad mineralocorticoide debido a que se inactiva en forma de cortisona en las células sensibles a aldosterona de los túbulos colectores (véase «Regaliz y exceso aparente de mineralocorticoides», más adelante)^{102,103}. Sin embargo, algunos pacientes con síndrome de Cushing desarrollan hipopotasemia y alcalosis metabólica. Esto suele ocurrir en pacientes con producción ectópica de ACTH y una secreción de cortisol exagerada. En ese caso la velocidad de aporte de cortisol puede superar la de su inactivación, permitiendo por tanto que actúe como mineralocorticoide¹⁰⁴. Además pueden contribuir otros mineralocorticoides dependientes de ACTH secretados en mayor cantidad de la habitual (como la desoxicorticosterona o la corticosterona)^{105,106}.

El hipercortisolismo puede deberse a hipersecreción de ACTH (por un adenoma hipofisario o un tumor no endocrino productor de ACTH), a enfermedades suprarrenales primarias (adenoma o carcinoma) o a tratamiento glucocorticoideo exógeno^{107,108}. El grado de hipopotasemia está en relación directa con el grado de secreción de cortisol, siendo más grave en los casos de mayor producción hormonal, es decir, el carcinoma adrenal y los tumores no endocrinos¹⁰⁶. Aunque en el síndrome de Cushing también se administran de manera crónica prednisona y dexametasona orales, estos corticoides tienen una actividad mineralocorticoide pequeña y es raro que provoquen hipopotasemia o hipertensión.

A diferencia del hiperaldosteronismo primario, la hipertensión en el síndrome de Cushing no se relaciona directamente con la retención de Na^+ y la expansión de volumen^{97,109}. Como consecuencia, la actividad de renina plasmática es normal o está ligeramente aumentada, no disminuida como en el exceso de mineralocorticoides^{93,109}. Se desconoce por qué se eleva la presión arterial en esta enfermedad^{109,110}.

El enfoque diagnóstico y el tratamiento terapéutico del síndrome de Cushing quedan fuera de los objetivos de este tema^{108,111,112}. De manera escueta diremos que los pacientes suelen presentarse con las características físicas clásicas del Cushing, especialmente la obesidad, equimosis y debilidad muscular. Existen tres estadios en la evaluación diagnóstica de pacientes con sospecha de síndrome de Cushing:

- Determinar si existe hipercortisolismo, midiendo normalmente la excreción urinaria de cortisol al día o la concentración plasmática de cortisol tras la administración de una dosis baja de dexametasona¹¹¹.
- Determinar si el hipercortisolismo es dependiente o independiente de la ACTH; p.ej., ¿tiene el paciente una enfermedad adrenal primaria o un tumor secretor de ACTH? Esto suele descubrirse midiendo el ACTH en plasma¹¹².
- Determinar la fuente de ACTH en exceso en el hipercortisolismo dependiente de ACTH; p.ej., ¿tiene el paciente un adenoma hipofisario secretor de ACTH (enfermedad de Cushing) o un tumor no hipofisario secretor de ACTH (síndrome de ACTH ectópica)? La primera prueba a realizar será el test de supresión con altas dosis de dexametasona¹¹².

El tratamiento consiste generalmente en extirpar la lesión suprarrenal unilateral o en microcirugía transesfenoidal en caso de afectación hipofisaria^{113,114}.

• **Hiperplasia adrenal congénita.** La desoxicorticosterona (DOC) y la corticosterona se sintetizan en la corteza adrenal y tienen una actividad mineralocorticoide significativa. La secreción de estas hormonas está regulada por la ACTH, no por la angiotensina II ni por la concentración de K^+ en plasma, que son los determinantes primarios de la liberación de aldosterona (véase Cap. 6). Cuando disminuye la producción de cortisol por un déficit enzimático suprarrenal, se elevan persistentemente la secreción de ACTH y por tanto de DOC y corticosterona, a menos que la enzima deficitaria participe en su síntesis. Esto puede observarse en dos formas de hiperplasia adrenal congénita, por déficit de CYP11B1 (11 β -hidroxilasa) y de CYP17 (17 β -hidroxilasa) (Fig. 27-3)¹¹⁵. Ésta última no es virilizante, ya que la producción de andrógenos también depende de la 17-hidroxilación.

Es posible restaurar en estos casos el equilibrio de glucocorticoides y K^+ mediante la administración de cortisol, que disminuye la secreción de ACTH, DOC y corticosterona hasta niveles normales. Sin embargo con el tratamiento existe riesgo de pérdida de Na^+ e hiperpotasemia, porque las deficiencias enzimáticas también alteran la síntesis de aldosterona (Fig. 27-3)¹¹⁵. Por este motivo deben reponerse también los mineralocorticoides con fludrocortisona.

Un síndrome parecido al del déficit de CYP11B1 (hipersecreción de ACTH, DOC, corticosterona y andrógenos suprarrenales) es el raro trastorno conocido como resistencia familiar a glucocorticoides¹¹⁶. Esta enfermedad se debe a una alteración hereditaria del receptor de glucocorticoides, que impide su unión al cortisol¹¹⁷. El efecto neto es la estimulación adrenal por los elevados niveles de ACTH a pesar de la alta concentración de cortisol en plasma.

Regaliz y exceso aparente de mineralocorticoides. Aquellos sujetos que ingieren de forma crónica grandes cantidades de regaliz (o bien tabaco de mascar o chicle que contenga regaliz) pueden desarrollar un cuadro reversible clínicamente similar al hiperaldosteronismo primario^{118,119}. La causa es un esteroide presente en el regaliz, el ácido glicirretínico, que tiene una ligera actividad mineralocorticoide; y lo que es más importante, este compuesto altera el funcionamiento de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, la cual convierte el cortisol en cortisona, en los sitios de los tejidos de la aldosterona como los túbulos colectores en el riñón^{102,121}.

Según se ha descrito previamente, el cortisol se une al receptor de mineralocorticoides con una avidéz similar a la aldosterona, y se encuentra en una concentración mucho mayor; por tanto, el cortisol funciona de manera inapropiada como un mineralocorticoide primario si no es transformado localmente por la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y otras enzimas que *inactivan* metabolitos como la cortisona^{102,103}. Esta transformación se ve alterada por la inhibición de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa inducida por el regaliz, por lo cual el cortisol puede activar los receptores de mineralocorticoides y producir un cuadro clínico de hiperaldosteronismo primario^{103,119}. Una diferencia fundamental es que la secreción endógena de aldosterona está adecuadamente suprimida en este caso^{102,103}.

Una fisiopatología parecida es la del *síndrome del exceso aparente de mineralocorticoides*. Este trastorno se caracteriza por una mutación en el gen de la 11β -hidroxiesteroide^{122,123}. El tratamiento suele consistir en espironolactona (que compite por el receptor de mineralocorticoides), suplementos de potasio y dieta pobre en sal. En teoría, la administración de dexametasona (con una escasa actividad en el receptor de mineralocorticoides) debería revertir la hipopotasemia por disminución de la secreción de ACTH y por tanto de cortisol. Sin embargo, los datos clínicos preliminares sugieren que la dexametasona es eficaz sólo en determinadas ocasiones¹²⁴.

Hiperreninismo. La hipersecreción primaria de renina puede producir un síndrome que asemeja los hallazgos clínicos del hiperaldosteronismo primario, excepto la *elevación de la actividad de renina plasmática*. Es posible encontrarlo en tumores secretores de renina del aparato yuxtglomerular¹²⁵⁻¹²⁷ o, más frecuentemente, en la hipertensión renovascular (estenosis de arteria renal, hipertensión maligna, vasculitis, esclerodermia) en la cual la isquemia renal induce una liberación no suprimible de renina.

La arteriografía renal suele establecer el diagnóstico correcto, aunque pueden pasar desapercibidos pequeños tumores secretores de renina¹²⁶. Es posible que sean necesarios entonces la venografía selectiva o la obtención de varias muestras de concentración de renina en venas renales. Datos de hipertensión, hipopotasemia, actividad de renina en plasma *aumentada* y arterias renales normales orientan hacia la posibilidad de un tumor secretor de renina o la utilización subrepticia de diuréticos en pacientes con hipertensión esencial subyacente.

Otros mineralocorticoides. En raras ocasiones, la hipersecreción de otros mineralocorticoides es el origen de la hipopotasemia y la hipertensión. Se incluyen en este grupo pacientes con adenomas productores de DOC^{93,128} y, como se ha descrito anteriormente, en la hiperplasia adrenal congénita por déficit de CYP11B1 o de CYP17. También la administración de fludrocortisona, un mineralocorticoide sintético utilizado en el tratamiento del hipoaldosteronismo y que se encuentra además en algunos sprays nasales, puede producir un exceso de mineralocorticoides no aldosterónico¹²⁹.

Síndrome de Liddle. En el síndrome de Liddle se observa también un cuadro clínico similar al del hiperaldosteronismo primario, aunque es independiente de los mineralocorticoides. Este síndrome es una rara enfermedad autosómica dominante caracterizada por una mutación del canal de Na^+ del túbulo colector, lo que provoca un *mayor funcionamiento* del canal y por tanto aumenta la reabsorción de Na^+ ^{130,131}. Se diferencia del

verdadero hiperaldosteronismo primario en que tanto los niveles de renina como de aldosterona son bajos.

El tratamiento consiste en la administración de amiloride o triamterene, diuréticos ahorradores de K^+ que cierran directamente los canales de sodio¹³². La espironolactona, antagonista de los mineralocorticoides, es ineficaz, ya que el aumento de la actividad del canal de Na^+ no está mediado por la aldosterona.

Síndromes de Bartter y Gitelman. Los síndromes de Bartter y Gitelman son unas enfermedades poco frecuentes que se presentan con hipopotasemia y alcalosis metabólica pero, a diferencia del hiperaldosteronismo primario, sin hipertensión¹³³⁻¹³⁵. La patogénesis de ambas es similar al de los diuréticos de asa y tiazídicos, debido a que existe una reducción primaria del transporte de $NaCl$ en el asa de Henle y el túbulo distal, respectivamente.

El defecto genético en el síndrome de Bartter afecta a los transportadores de la parte gruesa ascendente del asa de Henle. El proceso de transporte activo de cloruro sódico está mediado en la membrana luminal de este segmento por cotransportadores de $Na^+K^+-2Cl^-$ sensibles a diuréticos de asa, lo que promueve la entrada de cloruro sódico en las células tubulares, y por canales de potasio, que permiten al potasio reabsorbido regresar hacia la luz para seguir participando en el cotransporte de $Na^+K^+-2Cl^-$ (véase Fig. 4-2)¹³⁶. En la membrana basolateral, los canales de cloro posibilitan la salida del cloro que ha entrado en la célula, que vuelve así a la circulación sistémica. El síndrome de Bartter puede deberse a un defecto genético de cualquiera de estos tres transportadores, lo que demuestra que es necesario un funcionamiento integrado para el correcto transporte iónico en el asa¹³⁷⁻¹³⁹.

El defecto genético en el síndrome de Gitelman es una mutación en los genes codificadores del cotransportador de $Na-Cl$ sensibles a tiazidas en el túbulo distal¹⁴⁰. Una alteración en este transportador conlleva tanto el escape de magnesio como el frecuente y acentuado descenso de la excreción de calcio (lo contrario a la hipercalciuria observada en el síndrome de Bartter)¹⁴⁰. El síndrome de Gitelman suele ser hereditario, y se han descrito formas autosómicas recesivas y dominantes¹⁴¹.

El síndrome de Bartter aparece generalmente en los primeros años de la vida (antes de los 6 años). La tendencia a perder sodio conduce a hiperreninemia, hiperaldosteronismo y alcalosis metabólica^{133,142}. También está aumentada la secreción de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaglandina E y prostaciclina), lo que puede explicar parcialmente por qué la presión arterial es normal¹⁴².

Otros hallazgos habituales son retraso mental y del crecimiento, poliuria, polidipsia, disminución de la capacidad de concentración, hipercalciuria¹⁴³ y concentración de magnesio en plasma normal o ligeramente reducida. Estos datos urinarios son compatibles con una lesión en la porción medular de la parte gruesa ascendente. Este segmento desempeña un papel principal en la creación del gradiente contracorriente necesario para la concentración de la orina, y tanto el calcio como el magnesio se reabsorben de manera pasiva en esta zona gracias a gradientes generados por el transporte de cloruro sódico (véanse Caps. 3 y 4).

El síndrome de Gitelman es más benigno que el de Bartter. Suele diagnosticarse por casualidad en la infancia tardía o incluso en la edad adulta^{134,143}. Los pacientes afecta-

dos pueden presentarse con tetania o ser descubiertos accidentalmente por hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipomagnesemia¹⁴⁴. Otros hallazgos típicos son hiperaldosteronismo, hiperreninemia e hipocalciuria¹⁴³; la capacidad de concentración de la orina está conservada, lo que indica que la función de la porción gruesa medular del asa permanece intacta.

El diagnóstico de síndrome de Bartter o de Gitelman es básicamente por exclusión^{133,134}. La utilización subrepticia de diuréticos (lo que se descubre por un estudio de diuréticos en orina) o los vómitos pueden reproducir los hallazgos bioquímicos y hormonales¹⁴⁵⁻¹⁴⁷, aunque la concentración de Cl^- en orina será baja en el segundo caso¹⁴⁷.

Como no es posible corregir el defecto tubular, el tratamiento de estos trastornos persigue minimizar los efectos del incremento secundario de aldosterona y prostaglandinas. Se emplean antiinflamatorios no esteroideos (AINE) combinados con un diurético ahorrador de K^+ (como la espironolactona o el amiloride, frecuentemente a dosis mayores de las habituales, hasta los 300 y los 40 mg/día respectivamente, para conseguir un mayor bloqueo de la secreción distal de K^+), con el objetivo de elevar la concentración plasmática de K^+ hasta niveles normales, revertir la alcalosis metabólica y corregir parcialmente la hipomagnesemia^{137,148-150}.

El mismo efecto se consigue con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que reduce la producción de angiotensina II y aldosterona^{151,152}. La brusca disminución de los niveles de angiotensina II en este contexto puede provocar una hipotensión sintomática en determinados casos. El problema suele ser transitorio (dura unos 3 ó 4 días) y se alivia con el uso de dosis iniciales bajas.

La mayoría de los pacientes también requiere suplementos orales de potasio y magnesio, ya que el tratamiento farmacológico no suele ser totalmente eficaz. Sin embargo, a veces es difícil conseguir el equilibrio de magnesio y potasio. La aparición de diarrea limita frecuentemente la dosis administrada de magnesio, y el magnesio absorbido tiende a eliminarse por la orina. Una hipomagnesemia persistente puede contribuir a la pérdida urinaria de potasio, dificultando todavía más la corrección de la hipopotasemia.

Flujo incrementado en la nefrona distal. En los casos de reabsorción disminuida de NaCl en túbulo proximal, asa de Henle o túbulo distal puede aparecer un aumento del flujo de Na^+ y agua en los túbulos colectores y un posible escape de K^+ (Tabla 27-1). Como se ha descrito anteriormente para el caso de los diuréticos y los síndromes de Bartter y Gitelman, la pérdida inicial de Na^+ conduce a una elevación reactiva de la liberación de aldosterona, lo que contribuye aún más a la tendencia hacia la hipopotasemia.

Nefropatías pierde-sal. En diversas enfermedades renales, especialmente en las que afectan al aparato tubulointerstitial, como la nefritis intersticial crónica (al igual que el síndrome de Sjögren o el lupus), o en la obstrucción del tracto urinario, se altera la reabsorción de Na^+ y agua, con el consiguiente aumento del transporte de Na^+ hasta el punto de secreción de K^+ y el hiperaldosteronismo secundario. Como consecuencia, se incrementa la secreción de K^+ y puede aparecer una hipopotasemia de manera similar a lo que ocurría con los diuréticos y el síndrome de Bartter¹⁵³⁻¹⁵⁶ *.

* Los estados pierde-sal también pueden producir hiperpotasemia si se asocian a hipoaldosteronismo (ver Cap. 28) o a perfusión renal disminuida debido a la falta de reposición de las pérdidas urinarias de Na^+ ^{157,158}.

Este mecanismo puede influir también en el desarrollo de hipopotasemia en el contexto de una hipercalcemia, ya que la lesión tubular secundaria al calcio altera en ocasiones la reabsorción de Na^+ ¹⁵⁹. Por el mismo motivo, las lesiones tubulares inducidas por lisozimas pueden ser parcialmente responsables de las pérdidas de K^+ y la hipopotasemia relativamente marcada que a veces se asocia a las leucemias, especialmente a la monocítica o mielomonocítica aguda¹⁶⁰⁻¹⁶². La entrada de K^+ en las células metabólicamente activas de la leucemia contribuye al descenso de la concentración de K^+ en plasma en estas enfermedades¹⁶¹.

Reabsorción de sodio con un anión no reabsorbible. La capacidad que tiene el aumento del flujo distal de favorecer la secreción de K^+ se ve incrementada si existe Na^+ en el punto secretor distal acompañado de un anión no reabsorbible que no sea el Cl^- . En este contexto, aumenta el gradiente eléctricamente negativo creado en la luz por la reabsorción de Na^+ , debido a que no puede ser disipado por el Cl^- ; el efecto neto es el potenciamiento de la secreción de K^+ y H^+ .

* Algunos ejemplos en los que el transporte distal de cantidades relativamente grandes de un anión no reabsorbible induzcan hipopotasemia son el del HCO_3^- con los vómitos o la acidosis tubular renal tipo 2 (véase más abajo), el β -hidroxibutirato en la cetoacidosis diabética, el uso de hipurato seguido de tolueno (véase más abajo) o un derivado de la penicilina en pacientes que están recibiendo una terapia con altas dosis de penicilina. Como ejemplo, se han descrito concentraciones de K^+ en plasma inferiores a 2 meq/L en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con acidosis metabólica inducida por el tolueno¹⁶⁵.

El efecto de los aniones no reabsorbibles tiende a ser más acentuado cuando coexiste con una depleción de volumen. En esta situación, tanto el descenso del transporte distal de Cl^- como la secreción facilitada de aldosterona estimulan la secreción de K^+ ⁶⁴. También hay evidencia de que los aniones difieren en su capacidad de favorecer la secreción de K^+ . En el ser humano, por ejemplo, el HCO_3^- (obtenido con la administración de un inhibidor de la anhidrasa carbónica para reducir la reabsorción proximal de HCO_3^-) tiene un efecto mucho más potente que el sulfato (inducido por la ingesta de aminoácidos que contienen sulfuro)¹⁶⁴. Se desconoce todavía la explicación de este hecho.

Vómitos o aspiración nasogástrica. La hipopotasemia es un hallazgo frecuente en la pérdida persistente de secreciones gástricas. Aunque estos fluidos contienen algo de K^+ (unos 5-10 meq/L), la mayor parte del K^+ deficitario se debe inicialmente a las pérdidas urinarias⁷⁰. El mecanismo por el que esto ocurre es el siguiente. El jugo gástrico tiene una alta concentración de HCl. Por tanto, su extracción conlleva una elevación de la concentración de HCO_3^- en plasma y de la filtración de HCO_3^- [la tasa de filtración glomerular (TFG) regula la concentración de HCO_3^- en plasma], así como hipovolemia e hipoadosteronismo secundario. El aumento de la filtración de HCO_3^- suele exceder al principio la capacidad de reabsorción, que no puede incrementarse de forma aguda. Por este motivo, se favorece el transporte de NaHCO_3 y agua a la nefrona distal; la reabsorción facilitada de parte de este Na^+ en el túbulo colector cortical se acompaña de un aumento en la secreción de K^+ , ya que el HCO_3^- actúa como anión no reabsorbible.

Este escape de K^+ es generalmente transitorio. En 48 a 72 h, la reabsorción proximal de Na^+ y HCO_3^- aumenta en respuesta a la hipovolemia, se transporta menos HCO_3^- distalmente y desciende la excreción de K^+ (véase pág. 566)⁷⁰. Si continúa perdiéndose K^+ en este momento es debido fundamentalmente a una extracción mantenida de las secreciones gástricas.

Acidosis metabólica. Es posible encontrar pérdidas urinarias de K^+ aumentadas en diversas formas de acidosis metabólica, generalmente por un mecanismo similar al de los vómitos^{166*}. En la cetoacidosis diabética, por ejemplo, alcanzan la nefrona distal grandes cantidades de Na^+ y agua (por la diuresis osmótica producida por la glucosa), junto con β -hidroxibutirato y acetoacetato²⁹. Por otra parte, en la acidosis tubular renal tipo 2 (proximal) el Na^+ se acompaña de HCO_3^- debido a una reducción primaria en el transporte proximal de HCO_3^- ¹⁶⁷. Este efecto es más llamativo tras la instauración del tratamiento alcalinizador, que eleva el HCO_3^- filtrado más allá de la capacidad reabsortiva proximal (véase Fig. 19-7).

Un mecanismo en cierto modo diferente es el que tiene lugar en la acidosis tubular renal tipo 1 (distal). En este caso, la secreción distal de H^+ está disminuida. Como consecuencia, la reabsorción de Na^+ debe realizarse a expensas del intercambio con K^+ si es preciso mantener el equilibrio de Na^+ (véase pág. 616)¹⁶⁷. Existe el riesgo de que aparezca una depleción de K^+ con una concentración en plasma menor de 2 meq/L. Aunque la acidosis tubular renal es una enfermedad rara, una de las causas más frecuentes en la edad adulta es el síndrome de Sjögren¹⁶⁸. En algunos de estos pacientes las manifestaciones renales pueden preceder en varios años a los hallazgos extrarrenales característicos¹⁶⁸.

Además de estos factores, el flujo distal puede aumentar directamente en la acidosis metabólica. Aproximadamente un tercio de la reabsorción proximal de Na^+ es pasiva, a favor de un gradiente generado por la reabsorción de HCO_3^- (véase Cap. 3). En la acidosis metabólica, se reabsorbe menos HCO_3^- proximalmente (ya que se filtra menos), por lo que desciende el transporte pasivo de $NaCl$ y agua y aumenta el aporte distal¹⁶⁹.

Anfotericina B. La hipopotasemia debida a pérdidas urinarias incrementadas aparece hasta en la mitad de los pacientes tratados con anfotericina B^{170,171}. Probablemente desempeñe un papel importante el aumento de la permeabilidad de membrana producido por la interacción de la anfotericina B con los esteroides de la membrana¹⁷². Este defecto promueve la secreción distal de K^+ tanto por la mayor permeabilidad de la membrana luminal al K^+ como por la acidosis tubular renal tipo 1 que aparece a menudo por el mecanismo descrito anteriormente¹⁷⁰. El último problema está relacionado probablemente con el aumento de la permeabilidad de membrana a los iones H^+ o al H_2CO_3 , que permite que el ácido secretado vuelva a salir de la luz tubular por difusión.

Hipomagnesemia. La hipomagnesemia es un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con hipopotasemia, hasta en un 40% de los casos^{173,174}. En algunos de ellos

* A pesar de la depleción de K^+ , la concentración de K^+ en plasma puede ser normal o estar incluso elevada debido a que la acidosis promueve la salida de K^+ desde el interior de las células (véase pág. 379)¹³.

las alteraciones subyacentes, como la toxicidad por cisplatino o el hiperaldosteronismo primario, dificultan la reabsorción renal tanto de K^+ como de magnesio^{175,176}.

Además, la hipomagnesemia de cualquier origen puede producir una depleción de K^+ (por las pérdidas urinarias y fecales) e hipopotasemia^{173,177}. No se conoce bien el mecanismo responsable de esta inapropiada caliuresis, aunque podría estar relacionada con el descenso de la reabsorción en el asa de Henle y quizá en el túbulo colector cortical^{178,179}.

También es frecuente la presencia de hipocalcemia en los pacientes con hipomagnesemia, debido en parte a la disminución de la secreción de hormona paratiroidea y en parte a la resistencia esquelética a la acción de la misma¹⁸⁰⁻¹⁸³. Si no se encuentra otra explicación, la combinación de hipopotasemia e hipocalcemia es muy sugerente de una depleción subyacente de magnesio¹⁷⁷.

La corrección de una hipopotasemia requiere generalmente la restauración del equilibrio de magnesio^{173,174,177}. Administrar exclusivamente K^+ suele ser ineficaz, porque se excreta por la orina más K^+ exógeno del que es captado por las células^{169,170}. La repleción de magnesio debe iniciarse preferiblemente con suplementos orales de cloruro magnésico, o lactato magnésico si la depleción de K^+ es marcada. En principio se evita el sulfato magnésico, ya que puede aumentar inicialmente las pérdidas urinarias de K^+ por el comportamiento del sulfato como anión no reabsorbible¹⁸⁴.

Poliuria. Un incremento marcado del volumen de orina puede inducir la pérdida de K^+ por un mecanismo poco habitual. Los sujetos normales son capaces de reducir la concentración de K^+ en orina hasta un mínimo de 5 meq/L a 15 meq/L en situaciones de depleción de K^+ ¹. Aunque así se suele conservar bastante bien el equilibrio de K^+ , las pérdidas obligadas de K^+ pueden exceder los 50 meq/L a 150 meq/L si la diuresis alcanza o supera los 10 L/día. Es más probable que esto ocurra en los casos de poli-dipsia primaria¹⁸⁵. A pesar de que puede aparecer un grado similar de poliuria en la diabetes insípida central, estos pacientes suelen solicitar tratamiento médico poco después de que comience la poliuria.

L-Dopa. La administración de L-dopa puede inducir un aumento de las pérdidas urinarias y una ligera hipopotasemia¹⁸⁶. El mecanismo por el que sucede está todavía poco claro, aunque puede ser importante la formación local de dopamina.

Aumento de las pérdidas por sudoración

Sólo pequeñas cantidades de K^+ se pierden normalmente por el sudor cada día, debido a que el volumen es bajo y la concentración de K^+ de 5 meq/L a 10 meq/L. Sin embargo, pueden alcanzarse pérdidas sustanciales de K^+ cuando la producción de sudor está aumentada de manera crónica. Por ejemplo, los sujetos que realizan ejercicio físico en climas cálidos pueden producir unos 10 L/día o incluso más¹⁸⁷. A menos que esto vaya acompañado de un aumento adecuado de la ingesta, es posible que aparezca una depleción de K^+ , lo que predispone al desarrollo de una rabdomiolisis (véase más adelante). Las pérdidas urinarias también contribuyen a este problema, ya que la secreción

de aldosterona se ve favorecida tanto por el ejercicio (mediante la secreción de renina inducida por las catecolaminas) como por la pérdida de volumen, y no se suprime inmediatamente tras la ingesta de Na^+ para restaurar la hipovolemia^{187,188}.

Diálisis

Los pacientes en diálisis crónica suelen recibir este tratamiento con un medio pobre en K^+ para extraer el K^+ de la ingesta. Los que reciben diálisis peritoneal, por ejemplo, pueden perder unos 30 meq de K^+ al día. Esta pérdida suele ser bien tolerada, pero en ocasiones provoca una depleción de K^+ si los aportes están reducidos o existen pérdidas gastrointestinales adicionales¹⁸⁹. Aproximadamente de un 10% a un 35% de los pacientes en diálisis peritoneal continúa requiriendo suplementos de K^+ ¹⁹⁰.

Es posible encontrar un mecanismo algo diferente en pacientes con depleción de K^+ subyacente en los que una acidosis severa promueve la salida de K^+ de las células, consiguiéndose así una concentración plasmática de K^+ relativamente normal. En este contexto, la hemodiálisis aguda corrige rápidamente la acidosis, por lo que el K^+ vuelve a penetrar en las células y se produce una caída de la concentración de K^+ en plasma aunque se haya perdido poco o ningún K^+ con la diálisis¹⁹¹.

Depleción de potasio sin hipopotasemia

En la mayoría de las enfermedades, la concentración de K^+ en plasma varía directamente en función de las reservas corporales de K^+ . Por este motivo la hipopotasemia se acompaña generalmente de depleción de K^+ , ya que es necesario un déficit de 200 a 400 meq de K^+ para reducir la concentración en plasma de 4 a 3 meq/L¹⁹². Sin embargo, esta relación se ve alterada en trastornos que afectan a la distribución de K^+ entre los espacios intra y extracelular. Como se ha descrito anteriormente, una elevación del pH arterial, la mayor disponibilidad de insulina y la parálisis episódica se asocian a desplazamientos del K^+ hacia el interior de las células, con lo que aparece hipopotasemia sin depleción de K^+ . Por el contrario, la acidosis puede enmascarar una depleción subyacente de K^+ mediante la conservación de la concentración de K^+ en el plasma dentro de la normalidad^{13,191}.

Otros ejemplos de esta disociación se encuentran en diversas enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, cirrosis y malnutrición. Los pacientes con estas alteraciones pueden tener concentraciones de K^+ en plasma normales a pesar de un descenso de un 10% a un 15% de las reservas corporales^{193,195}. La principal pérdida de K^+ del interior celular se relaciona con un incremento del Na^+ intracelular y una disminución de la magnitud del potencial de membrana en reposo, lo que sugiere una alteración de la bomba Na^+-K^+ ATPasa de la membrana celular¹⁹⁶⁻¹⁹⁷.

El significado clínico de estos cambios, que no pueden ser detectados por las pruebas de laboratorio habituales, no se conoce bien. Estos pacientes carecen de síntomas o signos de hipopotasemia, ya que la concentración en plasma es normal (mientras el K^+ que antes estaba en las células se excreta por la orina). Sólo se consigue restaurar el equilibrio con la curación de la enfermedad subyacente¹⁹³. Los suplementos de K^+ aisla-

dos son ineficaces, ya que se eliminan por la orina en vez de ser captados por las células^{193,194}.

SÍNTOMAS

Existen diversas enfermedades que pueden asociarse a una depleción de K⁺ (Tabla 27-3). Aunque la gravedad de estos cambios suele estar relacionada con el grado de hipopotasemia, la variabilidad individual es sustancial. Son raros los síntomas marcados a menos que la concentración de K⁺ en plasma sea inferior a 2,5 meq/L-3,0 meq/L, aunque en pacientes susceptibles incluso reducciones ligeras de la concentración plasmática predisponen a la aparición de arritmias potencialmente mortales.

Debilidad muscular

La hipopotasemia puede inducir debilidad muscular e incluso parálisis. El mecanismo por el cual sucede es bastante complejo. Inicialmente, la hipopotasemia hace que aumente la proporción entre la concentración de K⁺ intracelular y la extracelular, con lo que se hiperpolariza la membrana celular (obteniéndose un potencial en reposo más negativo intracelularmente), siguiendo esta fórmula:

$$E_m = -61 \log \frac{r[K^+]_c + 0,01[Na^+]_c}{r[K^+]_e + 0,01[Na^+]_e}$$

donde E_m es el potencial de membrana en reposo, r es la tasa de transporte activo 3:2 de la bomba Na⁺-K⁺ ATPasa, 0,01 es la permeabilidad de membrana relativa de Na⁺ con respecto al K⁺ y los subíndices i y e se refieren a las concentraciones intra y extracelular, respectivamente¹⁹⁵.

Como consecuencia de estas relaciones, la excitabilidad de membrana disminuye, ya que el potencial en reposo está más lejos del umbral que debe alcanzarse para generar un

Tabla 27-3. Alteraciones inducidas por la hipopotasemia

| |
|---|
| Debilidad muscular o parálisis (incluyendo el íleo intestinal) |
| Arritmias cardíacas, especialmente con digitálicos, isquemia coronaria o quizá con hipertrofia ventricular izquierda |
| Rabdomiólisis |
| Disfunción renal |
| A. Alteración de la capacidad de concentración, lo que produce poliuria y polidipsia |
| B. Aumento de la producción de amoniaco (riesgo de coma hepático en cirróticos) |
| C. Alteración de la acidificación de la orina |
| D. Aumento de la reabsorción de bicarbonato |
| E. Insuficiencia renal |
| F. Reabsorción de NaCl anormal |
| Hiperglucemia |

potencial de acción. Sin embargo, la hiperpolarización inicial (mayor electronegatividad) de la membrana celular altera el estado normal de inactivación de los canales de sodio; por este motivo, existe una mayor permeabilidad al Na^+ y se favorece la excitabilidad neuromuscular, ya que se conseguirá en este momento generar un potencial de acción con un estímulo excitador menor¹⁹⁸. Todo esto se manifiesta clínicamente en forma de debilidad muscular y arritmias cardíacas.

La debilidad no suele presentarse hasta que la concentración en plasma de K^+ es inferior a los 2,5 meq/L. Existe, sin embargo, gran variabilidad debido a la influencia de la concentración plasmática de Ca^{2+} , el pH extracelular y la velocidad y el mecanismo por el que se instaura la hipopotasemia (véase pág. 825). Por ejemplo, los pacientes con pérdidas crónicas de K^+ pueden estar relativamente asintomáticos debido a que parte de las pérdidas del espacio extracelular son repuestas mediante la salida de K^+ intracelular¹⁹². El déficit en ambos compartimientos *minimiza el cambio de la relación entre concentración intra y extracelular de K^+* y, por tanto, del potencial en reposo y la excitabilidad de membrana. Por el contrario, la redistribución intracelular brusca de K^+ (como sucede en la parálisis episódica) origina una importante debilidad o incluso parálisis⁴⁸, en parte porque aumenta la concentración intracelular de K^+ , lo que acentúa la relación entre las concentraciones intra y extracelular.

El patrón de la debilidad muscular es bastante característico¹⁹⁹. Las extremidades inferiores son las que se afectan normalmente en primer lugar, especialmente los cuádriceps. En casos más severos, se van afectando los músculos del tronco, extremidades superiores y eventualmente los músculos respiratorios, e incluso puede llegarse al fallecimiento por insuficiencia respiratoria. Los pares craneales no suelen verse afectados.

Es posible que aparezcan también calambres, parestesias, tetania, dolores musculares y atrofia¹⁹⁵. Además, la afectación del músculo liso del tracto digestivo puede provocar un íleo paralítico y síntomas por distensión abdominal, anorexia, náuseas, vómitos y estreñimiento.

Arritmias cardíacas

La hipopotasemia puede inducir diversas arritmias cardíacas, entre ellas extrasístoles auriculares o ventriculares, bradicardia sinusal, taquicardia paroxística auricular o nodal, bloqueos auriculoventricular e incluso taquicardia o fibrilación ventricular²⁰⁰⁻²⁰³.

Se conoce sólo parcialmente el mecanismo por el que se producen las arritmias^{200,201}. La hipopotasemia *estimula directamente el automatismo* (quizá por el aumento de la excitabilidad descrito anteriormente) y también *retrasa la repolarización ventricular*. El principal evento en este último proceso es la salida de K^+ del espacio intracelular; es una salida pasiva a favor de un gradiente electroquímico (el interior celular es ahora positivo) creado durante la despolarización (véase pág. 823)²⁰⁰. Por tanto, la velocidad de repolarización depende en parte de la permeabilidad de la membrana celular al K^+ , la cual varía proporcionalmente con la concentración plasmática de K^+ ^{200,201,204}. Por este motivo, la hipopotasemia reduce la permeabilidad al K^+ y, consecuentemente, entorpece la repolarización.

Este retraso de la repolarización es importante clínicamente, porque prolonga la duración del período refractario relativo. Este cambio predispone a las *arritmias por reentrada*, ya que el impulso facilitado es bloqueado en su recorrido por las vías de conduc-

ción normales²⁰⁰. Como consecuencia, el impulso se desvía por vías accesorias, más lentas, despolarizando eventualmente el área bloqueada de forma retrógrada, con lo que se establece una vía de reentrada.

Según se ha explicado previamente, el tratamiento diurético para la hipertensión (especialmente si existe hipertrofia ventricular izquierda) y para la insuficiencia cardiaca se asocia a una mayor incidencia de muertes por arritmias, que pueden prevenirse con la utilización de diuréticos ahorradores de K^+ (como la espironolactona) y por lo tanto parecen debidas a una depleción de K^+ ^{86-89,205}. En algunos pacientes puede contribuir la liberación de adrenalina por estrés, que reduciría aún más la concentración de K^+ en plasma (Fig. 27-1).

Otros factores de riesgo son la isquemia coronaria²⁰³ y el tratamiento con digitálicos²⁰⁶⁻²⁰⁸. Las arritmias secundarias a digitálicos aparecen de manera característica con niveles tóxicos en plasma si el equilibrio de K^+ es normal, pero en ocasiones se detectan con niveles terapéuticos del fármaco si existe hipopotasemia²⁰⁸. Debe tenerse especial precaución en evitar la hipopotasemia e hipomagnesemia secundarias a diuréticos en aquellos pacientes que reciban también drogas que alarguen el segmento QT, ya que esta combinación puede predisponer a la taquicardia ventricular polimorfa y al *torsade de pointes*⁸⁸.

Cambios electrocardiográficos. El ECG refleja los fenómenos eléctricos cardiacos. La onda P representa la despolarización auricular, el complejo QRS la despolarización ventricular y el segmento ST y las ondas T y U la repolarización de las fibras ventriculares y de Purkinje, respectivamente^{198,200,209}. La onda de repolarización auricular se pierde dentro del complejo QRS.

Además de las arritmias, la hipopotasemia produce cambios característicos en el ECG que son principalmente debidos al *retraso de la repolarización ventricular*²⁰¹. Hay un descenso del segmento ST, una menor amplitud de la onda T y una mayor amplitud de la onda U, que aparece al final de la onda T y se detecta a menudo en las derivaciones precordiales laterales V_4 a V_6 (Fig. 27-4). Con una depleción de K^+ más severa se observan un aumento de la anchura y amplitud de la onda P, alargamiento del segmento PR y ensanchamiento del complejo QRS²⁰¹. Comienzan a verse estos cambios con una concentración de K^+ en plasma inferior a 3,0 meq/L, y están descritos en aproximadamente el 90% de los pacientes cuando la concentración desciende por debajo de los 2,7 meq/L^{201,210}. Son rápidamente reversibles con la repleción de K^+ .

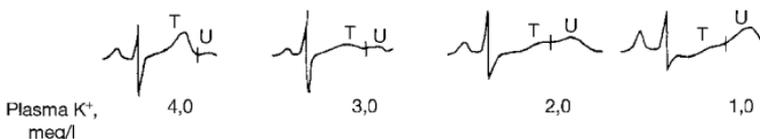


Figura 27-4. ECG en la hipopotasemia. A medida que desciende la concentración de K^+ en plasma, los cambios iniciales son descenso del segmento ST, menor amplitud de la onda T y mayor altitud de la onda U. Con hipopotasemia más severa, aumenta la amplitud de la onda P, así como la duración del complejo QRS. Se indica la relación aproximada entre estos cambios y la concentración de K^+ en plasma, aunque existe una notable variabilidad individual. (Adaptado de Surawicz B, Am Heart J 73:814, 1967, con autorización.)

Rabdomiólisis

Algunos de los síntomas que pueden presentarse en la depleción de K^+ severa (concentración en plasma inferior a 2,5 meq/L) son calambres musculares, rabdomiólisis y mioglobinuria, que incluso puede conducir a una insuficiencia renal^{167,211-213}. El papel del K^+ en la regulación del flujo sanguíneo del músculo esquelético parece ser importante en el desarrollo de este problema²¹⁴. Durante el ejercicio se produce normalmente un aumento apropiado de la perfusión en el músculo, para responder al incremento de las demandas de energía. Esta respuesta hiperémica está mediada en parte por la liberación de K^+ de las células musculares esqueléticas. La elevación local de la concentración de K^+ produce vasodilatación, lo que incrementa el flujo sanguíneo. Sin embargo, la depleción de K^+ altera la liberación celular del mismo. Por este motivo el incremento del flujo sanguíneo es menor, y puede desembocar en calambres musculares, necrosis isquémica y rabdomiólisis²¹⁴. Además de la hipoperfusión, también la alteración del metabolismo muscular inducido por la hipopotasemia contribuye a la disfunción muscular²¹¹.

Disfunción renal

La depleción de K^+ interfiere con una gran variedad de funciones renales (véase Tabla 27-3)^{199,215,216}. Cada uno de estos cambios suele ser reversible con la repleción de K^+ . Una importante función que se conserva, sin embargo, es la capacidad de mantener el equilibrio del K^+ ²¹⁵, una respuesta adaptativa mediada tanto por un descenso en la secreción como por la facilitación de la reabsorción activa (a través de la bomba H^+-K^+ ATPasa) en los túbulos colectores (véase pág. 393)^{3,4,5-7}. El incremento de la reabsorción activa y la resistencia reversible a la acción calurética de la aldosterona permiten una adecuada conservación del K^+ aunque la secreción de aldosterona se vea favorecida por una hipovolemia concurrente (por ejemplo, como resultado de pérdidas gastrointestinales o tratamiento diurético)²¹⁷.

Por tanto, pacientes con *causas extrarrenales de depleción de K^+ deberían excretar menos de 25 meq diarios de K^+ en la orina*^{1,2}. Esta respuesta puede ser importante en el diagnóstico diferencial de la depleción de K^+ de etiología desconocida (véase «Diagnóstico», más adelante).

Alteración de la concentración de la orina. No son frecuentes la poliuria y la polidipsia en pacientes con hipopotasemia crónica²¹⁸. Estos síntomas pueden deberse tanto a la estimulación primaria de la sed como a una disminución de la capacidad de concentración de la orina²¹⁹. El último cambio se asocia a una menor capacidad de respuesta del túbulo colector a la ADH. No se conoce totalmente cómo sucede, pero la expresión disminuida de la acuaporina 2, el canal de agua sensible a la ADH, puede desempeñar un importante papel al menos como contribuyente²²⁰. La hipopotasemia también altera la función contra-corriente interfiriendo con el transporte de NaCl en la parte gruesa ascendente del asa^{221,222}.

En general, la osmolalidad urinaria máxima (que en individuos normales es de 900 a 1.400 mosmol/kg) permanece por encima de los 300 mosmol/kg con la depleción de K^+ (Fig. 27-5). Contrasta con los valores a veces inferiores a 150 mosmol/kg en pacientes con diabetes insípida central o nefrogénica congénita (véase Cap. 24). Como conse-

cuencia, el grado de la poliuria es normalmente leve con una hipopotasemia, ya que la diuresis suele mantenerse por debajo de los 3 L/día.

El defecto de concentración depende de la dosis y el tiempo²¹⁸. La osmolalidad urinaria máxima comienza a descender cuando el déficit de K^+ supera los 200 meq y alcanza su nivel mínimo con un déficit de 400 meq, momento en que la concentración en plasma es menor de 3,0 meq/L. El descenso de la osmolalidad urinaria se produce lentamente durante 2 ó 3 semanas, lo que refleja presumiblemente la alteración gradual de la función celular (Fig. 27-5).

Producción de amoníaco y acidificación de la orina. La hipopotasemia ocasiona un aumento de la producción de NH_3 y NH_4^+ en las células tubulares renales²²³. Estos compuestos penetran en la luz tubular y en los capilares peritubulares, con lo que se incrementan la excreción urinaria de NH_4^+ y la concentración de NH_3 en las venas renales²²³⁻²²⁵.

Este fenómeno puede estar relacionado en parte con el intercambio transcelular de cationes. El K^+ tiende a salir de las células en situación de hipopotasemia en un intento de reponer las reservas extracelulares disminuidas¹⁹². La electroneutralidad se mantiene en este caso gracias, en parte, a la entrada de H^+ en el espacio intracelular^{16,17}. La *acidosis intracelular*²¹ consiguiente estimula la producción de NH_4^+ y la secreción de H^+ ²²⁶, un mecanismo similar al que se cree responsable del adecuado incremento de la excreción de NH_4^+ observada en la acidosis metabólica (véase Cap. 11).

Estos cambios de la función renal pueden llegar a ser clínicamente importantes en pacientes con hepatopatía severa, en los cuales la hipopotasemia puede precipitar un coma hepático^{225,227}. Además del aumento de la producción de NH_3 , la alcalosis metabólica, frecuentemente asociada, contribuye también a esta situación mediante el desplazamiento de la reacción

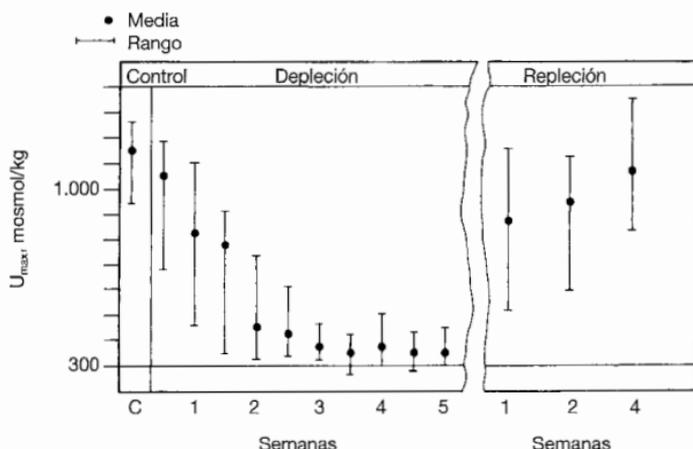


Figura 27-5. Alteración de la capacidad máxima de concentración de la orina (U_{max}) en pacientes con depleción de K^+ progresiva. El déficit medio de K^+ fue de 350 meq, o aproximadamente un 10% del K^+ corporal total. (Eje abscisas: semanas; Eje ordenadas: igual; Arriba: puntos, media; rayas, rango; Fila arriba: control, depleción y repleción).

hacia la izquierda. La elevación relativa de la concentración de NH_3 , apolar y por tanto liposoluble, promueve la entrada de NH_3 (y posiblemente otras aminas tóxicas) en el cerebro. La corrección de estas alteraciones electrolíticas con ClK puede, por sí sola, revertir la encefalopatía^{225,227}.

La mayor excreción de NH_3 inducida por la hipopotasemia también puede elevar el pH urinario, desplazando la Ecuación (27-2) hacia la derecha. En pacientes con acidosis metabólica coexistente a diarrea o abuso de laxantes, la orina relativamente alcalina puede asemejar una acidosis tubular renal. Ambas se distinguen midiendo el *gap aniónico urinario*, que es negativo en la hipopotasemia aislada, estando la excreción de NH_4^+ adecuadamente incrementada, mientras que es positivo en la acidosis tubular renal (véase pág.589).

Reabsorción de bicarbonato. El aumento de la concentración celular de H^+ y la secreción de H^+ inducida por la hipopotasemia también promueve la reabsorción de HCO_3^- (véase Fig. 11-16)^{19,20,226}. Este efecto puede contribuir a la perpetuación de una alcalosis metabólica concurrente, ya que evita la excreción del exceso de HCO_3^- por la orina (véase Cap. 18)¹⁸.

Nefropatía por depleción de potasio. En seres humanos, la depleción de K^+ produce lesiones vacuolares características en las células epiteliales del túbulo proximal y, ocasionalmente, del túbulo distal^{215,216}. Esta lesión aparece principalmente con la depleción crónica de K^+ , y suele requerir al menos 1 mes para desarrollarse. Otros posibles hallazgos son fibrosis intersticial, atrofia tubular y formación de quistes, especialmente en la médula renal^{229,230}.

No se conoce bien la patogénesis de las lesiones tubulointersticiales. Una hipótesis curiosa, demostrada en animales de experimentación, es que la mayor producción de NH_3 secundaria a la hipopotasemia (a través del descenso del pH intracelular) produce una acumulación local de NH_3 en el intersticio²³¹. Este NH_3 puede activar directamente el sistema de complemento, lo que a su vez ocasionaría la lesión tubular. Se ha sugerido también que la acidosis intracelular o quizá el aumento de la formación de amoniaco son el estímulo para la proliferación celular, necesaria para la formación de quistes²³².

Sea cual sea el mecanismo, los cambios vacuolares revierten tras la repleción de K^+ a lo largo de semanas o meses. Sin embargo, los cambios secundarios de la fibrosis intersticial y la dilatación tubular pueden ser irreversibles. Aunque la tasa de filtración glomerular puede disminuir cuando el paciente está hipopotasémico, suele mejorar tras la restauración del equilibrio de K^+ ²¹⁵. No obstante, existen casos de insuficiencia renal persistente tras una depleción crónica de K^+ , principalmente en pacientes con enfermedad tubulointersticial avanzada²³³.

Reabsorción de NaCl. La hipopotasemia tiene un doble efecto sobre la excreción de Na^+ , alterando tanto la capacidad de eliminar una sobrecarga de Na^+ como la capacidad de concentrar el Na^+ al máximo. Por ejemplo, una dieta pobre en K^+ incrementa la reabsorción tubular de Na^+ , aparentemente por la acción sobre el túbulo proximal o el asa de Henle^{223,234}. Esta acción, en pacientes con una dieta rica en Na^+ , puede conducir a una retención de Na^+ y una pequeña elevación de la presión arterial sistémica^{90,235}. Está poco claro, sin embargo, si la expansión de volumen es directamente responsable de la respuesta hipertensiva. Los suplementos de K^+ pueden reducir la presión sanguínea una

media de 5 a 7 mm Hg en pacientes con hipertensión esencial^{191,236}. Este efecto hipotensor no se observa en sujetos con dieta pobre en Na⁺, lo que sugiere que los efectos hemodinámicos del K⁺ se deben, al menos parcialmente, a cambios en el equilibrio del Na⁺²³⁷.

Por otra parte, la capacidad de disminuir la concentración urinaria de NaCl por debajo de los 15 meq/L en presencia de una depleción de volumen también puede verse afectada por una hipopotasemia moderada-severa^{216,238}. Se ha demostrado una menor reabsorción de Cl⁻ en el asa de Henle y los túbulos colectores en este contexto, aunque el mecanismo permanece todavía poco claro^{221,239,240}.

DIAGNÓSTICO

Normalmente es posible determinar la causa de la hipopotasemia por la historia clínica, que suele revelar quejas de vómitos o diarrea, el uso de diuréticos o episodios agudos repetidos de debilidad muscular en la parálisis episódica. Cuando el diagnóstico no es tan evidente, las causas más habituales son la existencia subrepticia de vómitos, diarrea o diuréticos, o bien la presencia de un exceso primario de mineralocorticoides. En este caso puede ser útil medir la *excreción de K⁺ urinario* y estudiar el equilibrio ácido-base.

Excreción urinaria de potasio

Como se ha descrito anteriormente, los pacientes con hipopotasemia y pérdidas extrarrenales (o tratamiento diurético pero después de que el efecto farmacológico haya finalizado) deberían excretar menos de 25 meq/d de K⁺ por la orina^{1,2}, siendo los valores superiores sugerentes de una contribución urinaria en el escape de K⁺ (véase Fig. 27-5). La eficacia en la conservación del K⁺ (concentración mínima de 5 a 15 meq/L) es inferior que la del Na⁺ (concentración mínima menor de 5 meq/L)^{1,2}. Este fenómeno puede deberse a escapes de K⁺ celular hacia la luz (a favor de un gradiente de concentración), a través de un canal de cationes relativamente poco selectivo que existe en la membrana luminal de los túbulos colectores medulares más internos²⁴¹.

Es más sencillo realizar una medición asignada al azar de la concentración de K⁺ en orina, pero es menos precisa que la recogida de 24 h. Es probable que aparezcan pérdidas extrarrenales si la concentración de K⁺ en orina es inferior a los 15 meq/L (a menos que el paciente tenga una marcada poliuria¹⁸⁵). Los niveles superiores, sin embargo, no implican necesariamente la existencia de pérdidas de K⁺. Por ejemplo, un paciente que excrete adecuadamente 20 meq/día podrá tener una concentración urinaria de K⁺ de 50 meq/L, aparentemente alta, si el volumen de orina es tan sólo de 400 ml. Este caso tiene más probabilidades de detectarse en situaciones de depleción de volumen; a pesar de que se desarrolla frecuentemente un hiperaldosteronismo secundario, su efecto se ve contrarrestado por la reducción del flujo distal coexistente⁹⁶.

La hipovolemia (como evidencia una concentración de K⁺ en orina inferior a los 25 meq/L) también es capaz de disminuir el grado de caliuresis en pacientes con exceso primario de mineralocorticoides. En este caso puede ser beneficiosa la respuesta a la repleción de volumen. La excreción de K⁺ no se modificará de manera significativa en pacientes con pérdidas extrarrenales, porque la tendencia al aumento de flujo distal se verá compensada con la disminución de la liberación de aldosterona; por el contrario, la

Tabla 27-4. Alteraciones ácido-básicas en la hipopotasemia

| | |
|--|--|
| Posible acidosis metabólica | Posible alcalosis metabólica |
| Pérdida de secreciones intestinales bajas (diarrea, abuso de laxantes) | Tratamiento diurético |
| Cetoacidosis | Vómitos o aspiración nasogástrica |
| Acidosis tubular renal | Exceso de mineralocorticoides |
| Nefropatías pierde-sal | Derivados de la penicilina |

excreción de K^+ puede elevarse de forma notoria en el hiperaldosteronismo primario, donde la secreción de aldosterona no es suprimible²⁴².

Equilibrio ácido-básico

Algunos estados hipopotasémicos se asocian a alteraciones ácido-base que pueden ayudar a establecer el diagnóstico correcto (Tabla 27-4). En un paciente con *acidosis metabólica* y *pérdidas urinarias de K^+* , por ejemplo, deben descartarse la cetoacidosis diabética, la acidosis tubular renal (donde el pH urinario suele ser mayor de 5,3 (véase Cap. 19) y la nefropatía pierde-sal (donde se presenta típicamente una insuficiencia renal, que favorece la acidosis). Si no se trata de estos trastornos y la excreción de K^+ en la orina es baja, es probable que la causa sea una diarrea subrepticia, quizá por abuso de laxantes⁷⁶.

Por el contrario, la *combinación de hipopotasemia y alcalosis metabólica* suele corresponder a la utilización de diuréticos, vómitos (cualquiera de ellos posiblemente subrepticio), o menos frecuentemente, una de las causas de exceso de mineralocorticoides o una de las raras enfermedades genéticas (síndromes de Liddle, Bartter o Gitelman). Los dos primeros casos suelen ir acompañados de depleción de volumen. Por lo tanto serán sospechosas la escasa turgencia de la piel, la flacidez de las venas del cuello y la hipotensión postural, ya que el exceso primario de mineralocorticoides suele ir asociado a una ligera expansión de volumen.

También puede ser útil la concentración urinaria de Cl^- , ya que niveles inferiores a los 25 meq/L son fuertemente sugerentes de vómitos o tratamiento con diuréticos (después de que el efecto farmacológico haya finalizado). Si por otra parte dicha concentración supera los 40 meq/L, debería realizarse un estudio de diuréticos en orina¹⁴⁵. Si éste es negativo y el paciente es *normotenso*, debe sospecharse un síndrome de Bartter o de Gitelman. Si el paciente es *hipertenso*, debe comenzarse con la clasificación descrita en la Fig. 27-6 (véase «Hiperaldosteronismo primario», más adelante).

* La concentración de Cl^- en orina es a menudo un indicador más preciso del estado de volumen que la concentración urinaria de Na^+ en pacientes con alcalosis metabólica (véase pág. 565). La necesidad de excretar el exceso de HCO_3^- en este trastorno puede conducir a la pérdida de $NaHCO_3$ y a una concentración relativamente alta del Na^+ urinario, a pesar de la existencia de depleción de volumen. La concentración de Cl^- en orina, por el contrario, estará adecuadamente disminuida.

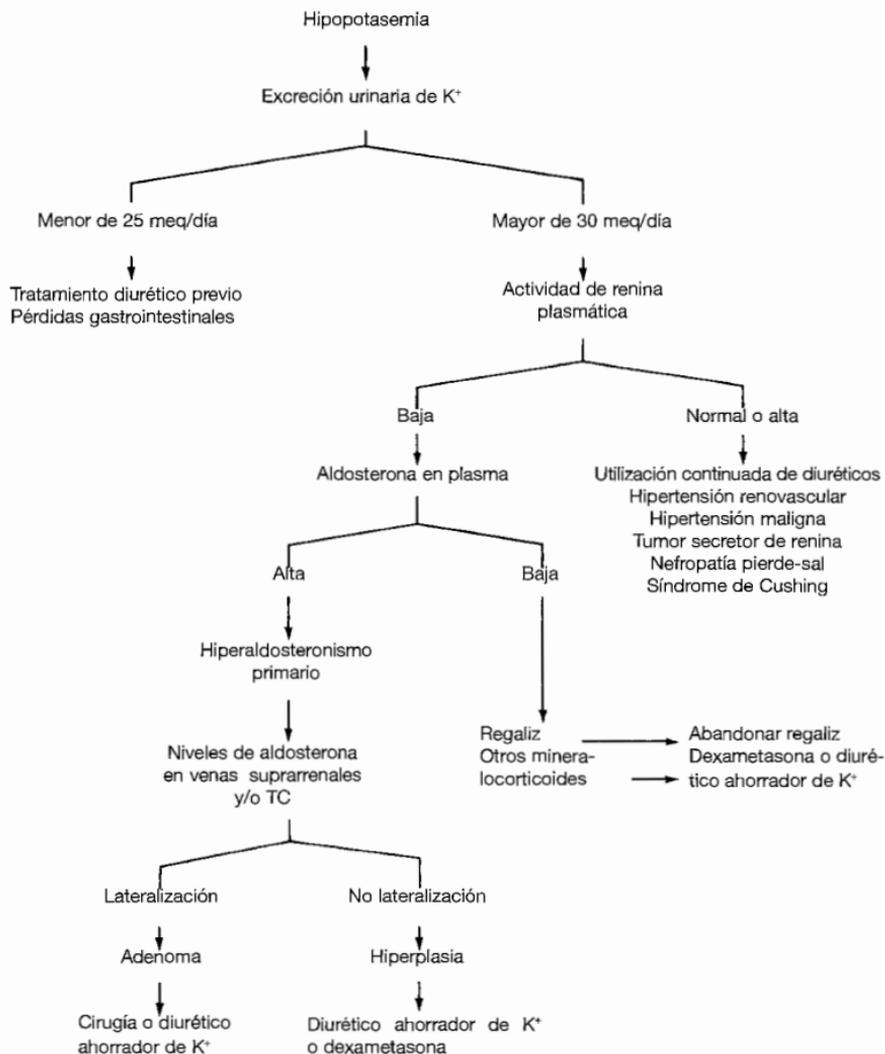


Figura 27-6. Acercamiento diagnóstico escalonado de la hipopotasemia en pacientes hipertensos.

Casos clínicos

Los siguientes casos clínicos muestran cómo debe realizarse la aproximación diagnóstica en pacientes con una hipopotasemia de origen desconocido.

Caso clínico 27-1. Mujer de 36 años de edad que comienza a recibir diuréticos dos veces a la semana por edemas pedales ligeros. Durante un control de rutina se des-

cube que está hipertensa (duración desconocida). También se detecta una presión venosa yugular estimada inferior a 5 cm H₂O y un descenso moderado de la turgencia cutánea. Se obtienen las siguientes pruebas de laboratorio:

| | | | |
|----------------------------------|-------------|-----------------------------|------------|
| [Na ⁺] en plasma | = 136 meq/L | pH arterial | = 7,47 |
| [K ⁺] | = 3,0 meq/L | [Na ⁺] urinario | = 60 meq/l |
| [Cl ⁻] | = 98 meq/L | [K ⁺] | = 45 meq/L |
| [HCO ₃ ⁻] | = 29 meq/L | [Cl ⁻] | = 48 meq/L |

Se administran inicialmente a la paciente 2 litros de suero salino isotónico durante 12 h; la concentración de Na⁺ en orina se repite, siendo entonces de 20 meq/L.

Comentario. La combinación de hipertensión, hipopotasemia, hipercaleiuria y alcalosis metabólica sugiere el diagnóstico de hipoaldosteronismo primario debido, por ejemplo, a un adenoma suprarrenal. Los diuréticos pueden reproducir el mismo cuadro en pacientes con hipertensión esencial, pero la ingesta en este caso parece demasiado poco frecuente. No obstante, los hallazgos clínicos y la hiponatremia ligera señalan una posible depleción de volumen. Es más, el descenso en la concentración urinaria de Na⁺ tras la administración de salino se explica mejor por la atenuación de un efecto diurético, desenmascarando por tanto una hipovolemia persistente. En comparación, una sobrecarga de salino en el hiperaldosteronismo primario produciría un apropiado y acentuado aumento de la excreción de Na⁺.

Caso clínico 27-2. Mujer de 22 años de edad que refiere debilidad persistente, pero niega cualquier otro síntoma. La exploración física no obtiene datos de interés, siendo la presión arterial normal. Se obtienen los siguientes datos de laboratorio:

| | | | |
|----------------------------------|-------------|-----------------------------|------------|
| [Na ⁺] en plasma | = 136 meq/L | pH arterial | = 7,30 |
| [K ⁺] | = 2,7 meq/L | [Na ⁺] urinario | = 7 meq/l |
| [Cl ⁻] | = 108 meq/L | [K ⁺] | = 12 meq/L |
| [HCO ₃ ⁻] | = 17 meq/L | | |

Comentario. La baja concentración urinaria de K⁺ sugiere la presencia de pérdidas extrarrenales. Aunque la paciente niegue padecer vómitos o diarrea, la escasa concentración de Na⁺ en orina indica que existe depleción de volumen, por lo que debe buscarse una fuente no reconocida de pérdida de líquidos. La acidosis metabólica orienta hacia la diarrea, quizá inducida por abuso de laxantes.

Hiperaldosteronismo primario

Debe sospecharse un exceso primario de mineralocorticoides en todo paciente con hipertensión e hipopotasemia inexplicadas, aunque son causas más comunes la hipertensión renovascular y el tratamiento diurético^{93,243}. Existe el hiperaldosteronismo normopotasémico, y puede ser más frecuente de lo que se piensa. Por ejemplo, en un estudio realizado, más del 50% de los casos recientemente diagnosticados carecían de hipopotasemia en el momento de la presentación²⁴⁴. Se han encontrado resultados simi-

lares en el hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides¹⁰⁰. La liberación de aldosterona en este último trastorno está regulada principalmente por la ACTH. Con el ritmo circadiano normal de la liberación de ACTH, la secreción de aldosterona debería estar por encima de los niveles normales sólo durante parte del día, lo que podría explicar una menor tendencia a la hipopotasemia.

A pesar de estas observaciones, no parece factible de momento realizar un despistaje de todos los pacientes hipertensos en busca del hiperaldosteronismo primario. Sin embargo, al menos debe llevarse a cabo en aquellos pacientes que tengan una hipopotasemia de otro modo inexplicada y en aquellos con hipertensión grave o resistente¹³¹. Se ha sugerido que la proporción entre niveles asignados al azar en plasma de aldosterona y renina, descrita más adelante, permitiría el despistaje de muchos, si no la mayor parte, de los pacientes hipertensos.

Son todavía más raros los pacientes con hiperaldosteronismo primario e hipopotasemia pero con presión arterial normal²⁴⁵. En estos casos la reducción persistente e inexplicada de la concentración de K^+ en plasma justifica el estudio de un exceso de mineralocorticoides.

Se recomienda el siguiente acercamiento diagnóstico para el estudio de un paciente hipertenso con hipopotasemia y alcalosis metabólica inexplicadas (Fig. 27-6)⁹⁴.

- *Diuresis de 24 horas.* La determinación del K^+ en orina de 24 horas permite diferenciar las pérdidas urinarias inapropiadas (mayores de 25 a 30 meq/d) de las pérdidas extrarrenales o urinarias previas. Los diuréticos, que pueden incrementar directamente la excreción de K^+ , deben suspenderse antes de la recogida de la orina. También es importante que el paciente no esté deplecionado de volumen (como se evidenciaría por una concentración de Na^+ en orina inferior a los 25 meq/d), ya que el descenso del aporte distal existente reduciría la excreción de K^+ incluso en pacientes con hiperaldosteronismo.
- Por otra parte, la gravedad de las pérdidas de K^+ , y por tanto de la exactitud diagnóstica, pueden incrementarse siguiendo una dieta rica en Na^+ , debido a que la combinación entre un mayor flujo distal y la hipersecreción de aldosterona favorecen la excreción K^+ ^{242,246}. La dieta rica en Na^+ también es beneficiosa para aquellos pacientes que tengan una concentración plasmática de K^+ límite, ya que la *hipopotasemia inducida por Na^+ es fuertemente indicativa de hiperaldosteronismo resistente a la supresión*^{92,242}. Por el contrario, no se consigue inducir un aumento en las pérdidas de K^+ e hipopotasemia en individuos normales mediante una sobrecarga de Na^+ , porque la expansión de volumen inhibe la secreción de renina y por tanto de aldosterona^{242,246}.
- *Actividad de renina plasmática.* Debe medirse la actividad de renina plasmática en aquellos pacientes con hipopotasemia persistente y una excreción inapropiadamente alta de K^+ ⁹²⁻⁹⁴. Los niveles elevados suelen deberse a hipertensión renovascular o maligna, diuréticos o tumores secretores de renina, muy poco frecuentes. Los niveles bajos son sugerentes de algunas formas de exceso de mineralocorticoides (o síndrome de Liddle, en el cual existe un aumento primario de la reabsorción de Na^+ en el túbulo colector^{131,247}); una ligera expansión de volumen en estas enfermedades suprime la liberación de renina. La actividad de renina en plasma es característicamente

normal en el síndrome de Cushing, que además suele acompañarse de un aspecto cushingoide¹⁰⁹.

- **Secreción de aldosterona.** La tríada de hipopotasemia, pérdidas urinarias de K^+ y una baja actividad de renina en plasma es extremadamente sugerente de un exceso de mineralocorticoides. Las enfermedades que pueden provocar este fenómeno se diferencian entre sí gracias a la determinación de la concentración de aldosterona en plasma o de la excreción urinaria de metabolitos de la aldosterona⁹²⁻⁹⁵. Niveles bajos en plasma indican una superproducción de mineralocorticoides no aldosterónicos⁹³. Ejemplos ya descritos son el síndrome de Cushing severo, algunas formas de hiperplasia adrenal congénita, tumores productores de DOC (que suelen detectarse por TC o RMN), la ingesta de regaliz o el síndrome aparente de exceso de mineralocorticoides, la administración del mineralocorticoide sintético fludrocortisona o el síndrome de Liddle.
- Por otra parte, niveles francamente elevados de aldosterona en plasma (mayores de 30 mg/dl) o de aldosterona excretada en orina de 24 horas (por encima de los 15 μ g/d) apuntan a alguna de las causas de hiperaldosteronismo²⁴³. Puede aumentarse la precisión diagnóstica de esta determinación intentando conseguir una *supresión endógena de la producción de aldosterona* mediante la administración de 2 litros de suero salino isotónico i.v. a lo largo de 4 horas (con el paciente en decúbito)^{92,94,248}. En individuos normales, la concentración de aldosterona en plasma caería hasta los 6 ng/dl o incluso por debajo, mientras que niveles por encima de los 10 ng/dl concuerdan con un hiperaldosteronismo primario²⁴⁸. Niveles entre 6 y 10 ng/dl no son diagnósticos; en este caso es preciso realizar un test de supresión más prolongado (en el cual la concentración de aldosterona en plasma debería descender por debajo de los 6 ng/dl), con una dieta rica en Na^+ y de 0,6 a 1,2 mg/día de fludrocortisona (mineralocorticoide sintético) durante 3 días^{92,248}.
- Es necesario eliminar todas las posibles variables de confusión para evitar una malinterpretación de las pruebas. Por tanto, la concentración de aldosterona en plasma debe medirse siempre con el paciente en decúbito, sin suplementos de K^+ (tanto el K^+ de mantenimiento como las sobrecargas aumentan la secreción de aldosterona) y relativamente normopotasémico (ya que la hipopotasemia disminuye la liberación de aldosterona)²⁴⁹.
- **Proporción entre aldosterona y renina plasmáticas.** La presencia de niveles altos de aldosterona plasmática (AP) y una baja actividad de renina en plasma (ARP) en el hiperaldosteronismo primario hacen sospechar que la proporción AP/ARP podría ser una prueba eficaz en el despistaje del hiperaldosteronismo primario^{244,250}. El valor medio de dicha proporción en sujetos normales y en pacientes con hipertensión esencial es de 4 a 5, frente a los valores superiores a 30 ó 50 que se obtienen en la mayor parte de los pacientes con hiperaldosteronismo primario^{250,251}.
- Para que se lleve a cabo esta prueba de manera óptima es necesario eliminar otros factores que puedan afectar a la renina y a la aldosterona. Entre otros están corregir la hipopotasemia con cloruro potásico y suspender el tratamiento con diuréticos, bloqueantes de los canales del calcio y dosis altas de β -bloqueantes.
- En un estudio, se extrajo sangre a las 8 h tras 2 horas de deambulaci3n. La combinaci3n de una concentraci3n de aldosterona en plasma por encima de 20

ng/dl y una proporción AP/ARP superior a 30 (con la ARP expresada en unidades ng/ml/h) tuvo una sensibilidad y una especificidad del 90 % para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario²⁵⁰. En una población elegida en la que la incidencia de hiperaldosteronismo primario era del 20 %, los valores predictivos positivo y negativo estaban entre el 70 % y el 98 %. La media de la proporción AP/ARP en controles normotensos y en pacientes con hipertensión esencial es de 4 a 5.

- Se ha propuesto también que se utilice la proporción AP/ARP en pacientes normopotasémicos, que de otra forma pasarían desapercibidos²⁴⁴. No está claro el coste-beneficio de realizar un *screening* a todos los pacientes hipertensos en busca del hiperaldosteronismo primario, pero probablemente sí esté indicado en aquellos pacientes con hipertensión severa o resistente²⁴⁴. Desgraciadamente, es más difícil suspender la medicación antihipertensiva en estos casos. Otra limitación menos importante es que la proporción no detecta a los pacientes en los que el exceso de actividad mineralocorticoidea no sea debida a la aldosterona.
- *Adenoma frente a hiperplasia.* Una vez establecido el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario no suprimible, *debe distinguirse entre adenoma o carcinoma unilateral e hiperplasia bilateral*, ya que las conductas terapéuticas son diferentes: cirugía en el caso de un tumor unilateral y tratamiento médico en la hiperplasia bilateral (véase más abajo)^{92-95,251}. En general, la hiperplasia es una enfermedad menos grave, con una secreción de aldosterona inferior y un menor grado de hipopotasemia. Existe, no obstante, un solapamiento importante.
- Se han utilizado con este fin numerosas pruebas indirectas, pero el diagnóstico correcto se alcanza de forma más precisa mediante TC o RM, o si es necesario, por la medición de la concentración de aldosterona en las venas suprarrenales (procedimiento que debería ser llevado a cabo sólo por radiólogos experimentados en el mismo)^{44,244,252-254}. Los estudios radiológicos pueden identificar una masa adrenal unilateral, indicativa de adenoma o raramente carcinoma, con una sensibilidad del 67 % al 85 %. Sin embargo, la ausencia de masa no es diagnóstica de hiperplasia, debido a que pasan desapercibidos tumores pequeños (con menos de 10 mm de diámetro) hasta en un 15 % a 25 % de los casos^{252,253}. Es más, el hallazgo de nódulos bilaterales puede corresponder a un aldosteronoma unilateral añadido a un nódulo contralateral no funcionante, más que a una hiperplasia suprarrenal²⁵³.
- El efecto neto es que la TC puede ser poco precisa; en un estudio de 22 pacientes con un adenoma unilateral, por ejemplo, cinco fueron diagnosticados incorrectamente de afectación bilateral²⁵³. Por tanto, la presencia de lesiones bilaterales en la TC debería ir acompañada de una determinación de los niveles de aldosterona en venas suprarrenales o de una radiografía con yodocolesterol para determinar si la hipersecreción de aldosterona proviene de una o ambas glándulas^{253,254}. Aunque no está ampliamente disponible, la radiografía con I-yodocolesterol (un precursor de la aldosterona) puede ser incluso más precisa que la TC para detectar lesiones unilaterales^{93,255}.
- La explicación de las mediciones de concentración de aldosterona en las venas suprarrenales es que los adenomas unilaterales se asocian con un marcado incremento (normalmente en más de 10 veces) de la concentración de aldosterona en

la vena adrenal del lado del tumor, mientras que la diferencia entre ambos lados es pequeña en la hiperplasia bilateral²⁵⁶⁻²⁵⁸. La determinación se realiza 15 min antes y 15 min después de la administración de ACTH, que estimula de forma aguda la liberación de aldosterona y acentúa la diferencia entre ambos lados cuando existe un adenoma suprarrenal²⁵⁶. Para asegurarse de que las muestras obtenidas son de las venas suprarrenales se mide el cortisol en las mismas; la concentración de cortisol debe ser exactamente la misma en ambas venas, y mucho mayor que en sangre de una vena periférica.

- El muestreo de las venas adrenales es más útil cuando no existen malformaciones suprarrenales en la TC, o cuando ambas glándulas son anormales pero asimétricas. En un estudio publicado, seis de cada quince pacientes con glándulas normales o engrosamiento adrenal mínimo, y cuatro de cada nueve con masas adrenales bilaterales en TC resultaron tener una fuente unilateral de aldosterona en el muestreo de venas suprarrenales²⁴⁸.

TRATAMIENTO

El paso inicial en el tratamiento de la hipopotasemia debe ser el estudio de los efectos fisiológicos del déficit de K^+ . Como se ha descrito anteriormente, existe una gran variabilidad en el grado en que un determinado descenso de los niveles de K^+ en plasma produce sintomatología. Por tanto, es fundamental para el tratamiento de pacientes con hipopotasemia grave la monitorización del ECG y de la fuerza muscular, que reflejan las consecuencias funcionales de la depleción de K^+ .

Al igual que en otros trastornos electrolíticos, el principal objetivo del tratamiento es alejar al paciente del peligro, no corregir inmediatamente todo el déficit de K^+ . El riesgo potencial de una administración excesivamente rápida de K^+ se describe en la Figura 27-7. En este paciente, que tenía una hipopotasemia con parálisis flácida, la infusión i.v. de

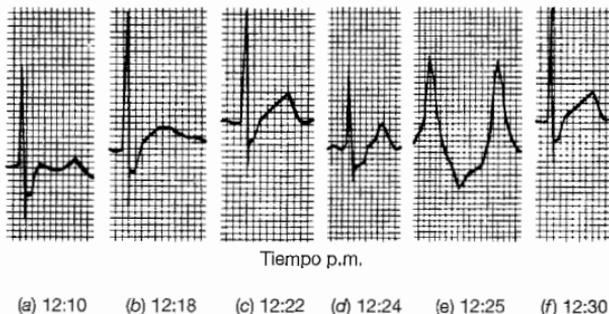


Figura 27-7. Electrocardiograma (ECG) durante la administración i.v. de 80 meq de K^+ a lo largo de 15 min. (a) ECG inicial que muestra los cambios típicos de una hipopotasemia, con onda T aplanada y onda U prominente. (b) Tras 45 meq, se va recuperando la onda T. (c) Tras 65 meq, la onda T es normal. (d y e) Tras 80 meq, aparecen signos de hiperpotasemia: onda T picuda y ensanchamiento del complejo QRS. (f) El enlentecimiento de la infusión de K^+ se acompaña de una vuelta del ECG a la normalidad. (Tomado de Seftel HC, Kew MC, Diabetes 15:694, 1966, utilizado con autorización.)

80 meq de K^+ a lo largo de 15 min produjo un cambio en el ECG desde el típico de hipopotasemia hasta otro característico de hiperpotasemia severa.

Déficit de potasio

El cálculo del déficit de potasio es aproximado, ya que no existe una correlación exacta entre la concentración de K^+ en plasma y las reservas corporales de K^+ . En general, para que se produzca un descenso de los niveles en plasma de 4,0 a 3,0 meq/L es necesaria una pérdida de 200 a 400 meq de K^+ ^{192,259}. Un déficit adicional de otros 200 a 400 meq reducirá todavía más la concentración plasmática de K^+ hasta los 2,0 meq/L. No obstante, pérdidas continuadas de K^+ no producen una hipopotasemia mucho mayor, ya que la liberación de K^+ desde el interior celular suele ser suficiente para mantener la concentración en plasma en torno a los 2,0 meq/L²⁵⁹.

Las estimaciones del déficit de K^+ dan por supuesto que la distribución de K^+ entre los espacios intra y extracelular es normal. En pacientes con parálisis episódica, por ejemplo, las reservas corporales de K^+ son normales, ya que la hipopotasemia se debe completamente a la entrada de K^+ en las células. En este caso, se administra K^+ para normalizar los niveles en plasma, no para reponer un déficit.

Los efectos del pH extracelular y de la osmolalidad plasmática son importantes para evaluar el equilibrio de K^+ del paciente. En concreto, la acidosis (en la insuficiencia renal o la acidosis tubular renal) o la hiperosmolalidad (en la cetoacidosis diabética) frecuentemente elevan la concentración de K^+ en plasma y enmascaran la gravedad de una depleción de K^+ . Esto tiene unas implicaciones terapéuticas importantes, porque la corrección de la acidosis o la hiperglucemia pueden desembocar en una marcada hipopotasemia^{29,191}.

Utilización de cloruro potásico

Existe en el mercado una gran variedad de preparados de potasio para su administración oral o parenteral, incluyendo sales de Cl^- , HCO_3^- , fosfato y gluconato. Son dos las ventajas principales del uso del KCl en pacientes con depleción de K^+ . En primer lugar, la hipopotasemia suele asociarse una alcalosis metabólica. Estos pacientes tienden a padecer una depleción de Cl^- (debido, por ejemplo, a diuréticos o a vómitos), y la *administración de Cl^- es esencial para la corrección tanto de la alcalosis como del déficit de K^+* . Otras sales de K^+ son menos eficaces en la inducción de un balance positivo de K^+ y pueden agravar la alcalosis (ya que los aniones son no reabsorbibles y por tanto promueven la pérdida de K^+ y H^+ ; véase pág. 568)^{260,261}.

En segundo lugar, la proporción $[K^+]_o/[K^+]_i$ (el principal determinante del potencial de membrana en reposo) se afecta principalmente por cambios en la $[K^+]_e$, dado que la concentración de K^+ extracelular es mucho más pequeña que la intracelular. Por tanto, el obje-

* También se dispone de sales de citrato y acetato. Estos aniones orgánicos se metabolizan rápidamente en el organismo en HCO_3^- .

tivo del tratamiento en el paciente con hipopotasemia severa y debilidad muscular, arritmias o cambios en el ECG, es elevar rápidamente la concentración de K^+ en plasma (extracelular). Si se proporcionan dosis iguales de KCl y $KHCO_3$, se conseguirá un ascenso significativamente mayor del K^+ plasmático con el KCl que con el $KHCO_3$ (Fig. 27-8). Esta diferencia probablemente sea debida a la capacidad del HCO_3^- de penetrar en las células en comparación con el Cl^- , que se limita en su mayor parte al espacio extracelular²⁶². Como consecuencia, el K^+ sigue al HCO_3^- hacia el interior celular para mantener la electroneutralidad*, con lo que el incremento de la concentración plasmática de K^+ es menor.

Aunque el $KHCO_3$ no es tan eficaz como el KCl en la alcalosis metabólica o en la hipopotasemia severa, puede ser la sal de elección en determinados pacientes con hipopotasemia leve y acidosis metabólica. Por ejemplo, pacientes con acidosis tubular renal tienden a perder K^+ por la orina y a padecer una depleción de K^+ (véase Cap. 19). En este caso, el tratamiento crónico con $KHCO_3$ (o citrato de K^+ , de gusto más agradable) corrige tanto la depleción de K^+ como la acidosis.

Oral. Puede administrarse el KCl por vía oral en forma cristalina (sustitutos salinos), líquida o en tabletas o cápsulas de liberación retardada. Estas últimas preparaciones suelen ser mejor toleradas que las soluciones de KCl, de muy mal sabor. Sin embargo, estas tabletas o cápsulas de liberación retardada en algunas ocasiones, poco frecuentes, provocan lesiones ulcerativas o estenóticas en el tracto gastrointestinal como consecuencia de una acumulación local de altas concentraciones de K^+ ^{263,264}. Los sustitutos salinos (que contienen entre 50 y 65 meq por cada cantidad semejante a una cucharilla de té) pueden ser la forma ideal del tratamiento oral, ya que son seguros, bien tolerados y mucho más baratos que otras preparaciones²⁶⁵.

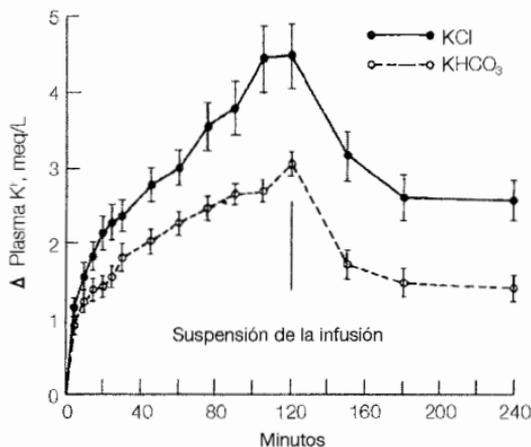


Figura 27-8. Cambios de la concentración plasmática de K^+ en perros con depleción de potasio durante la infusión de KCl y HCO_3^- . (De Villamil MF, DeLand EC, Henney P, Maloney JV Jr, Am J Physiol 229:161, 1975, con autorización.)

* Más que sea el HCO_3^- el que penetre en las células, son los iones H^+ intracelulares los que son liberados hacia el espacio extracelular para tamponar el exceso de iones HCO_3^- . En cualquier caso, el K^+ tenderá a desplazarse al interior celular para mantener la electroneutralidad.

Por el contrario, es menos recomendable el tratamiento tradicional de la hipopotasemia crónica (normalmente debido a diuréticos), con alimentos ricos en K^+ como zumo de naranja o plátanos. Estos alimentos contienen más fosfato y citrato que cloruro, por lo que es menos probable que corrijan la hipopotasemia y la alcalosis metabólica^{260,266}. Además, la ingesta de fruta supone un mayor aporte calórico, un exceso de 350 kcal/día. Este hecho es especialmente perjudicial en pacientes obesos con hipertensión, a los cuales la pérdida de peso podría hacer descender la presión arterial sistémica²⁶⁷.

Intravenosa. En pacientes incapaces de ingerir por vía oral, el K^+ debe administrarse por vía intravenosa. La solución de KCl i.v. estándar contiene 2 meq de K^+ y de Cl^- por cada ml. La mayoría de las veces se añaden de 20 a 40 meq de K^+ (10 ml a 20 ml) a un litro de suero glucosado o salino. Sin embargo, la adición de esta cantidad de K^+ a 1 litro de suero glucosado puede *reducir transitoriamente la concentración plasmática de K^+ en 0,2 meq/L a 1,4 meq/L*, especialmente cuando sólo se añaden 20 meq/L³⁰. Este efecto parece deberse a la estimulación de la secreción de insulina por parte de la infusión de glucosa.

Aunque los sujetos normales toleran este descenso del K^+ plasmático, pueden precipitarse arritmias en pacientes con hipopotasemia o toma de digitálicos³⁰. Como consecuencia, los suplementos de K^+ deben ser administrados en soluciones no glucosadas, y habitualmente con una concentración de 40 meq/L. En general, no deben introducirse más de 60 meq/L a través de una vena periférica, ya que concentraciones mayores de K^+ son muy irritantes y provocan dolor y esclerosis de la vena.

Velocidad de repleción del potasio

La mayoría de los pacientes tienen hipopotasemias de leves a moderadas, con concentraciones de K^+ en plasma entre 3,0 meq/L y 3,5 meq/L. Este grado de depleción de K^+ suele ser bien tolerado en ausencia de tratamiento con digitálicos²⁰⁶⁻²⁰⁸ o de hepatopatía severa^{225,227}. El tratamiento no es urgente en este caso, y debe dirigirse hacia la reparación del déficit de K^+ y la prevención de pérdidas mayores corrigiendo el trastorno subyacente (como la diarrea). Normalmente se puede tratar a estos pacientes con KCl oral con una dosis inicial de 60 meq/L a 80 meq/d. No obstante, serán necesarias cantidades mayores si se mantienen las pérdidas de K^+ . En el hiperaldosteronismo primario, por ejemplo, el tratamiento oral de K^+ es menos beneficioso, y se requiere un diurético ahorrador de K^+ para conservar una concentración normal de K^+ en plasma^{268,270}.

En el caso de un paciente con síntomas severos o hipopotasemia marcada, la administración de K^+ debe ser más rápida. Es más sencillo conseguirlo por vía oral, ya que la concentración plasmática de K^+ asciende de manera aguda hasta 1,0 meq/L ó 1,5 meq/L tras la administración de 40 meq a 60 meq, y de 2,5 meq/L a 3,5 meq/L tras 135 meq a 160 meq^{271,272}. Estos efectos máximos, sin embargo, son transitorios, debido a que la mayor parte del K^+ administrado se introducirá en el espacio intracelular para reponer el déficit celular²⁷³. Como consecuencia, debe vigilarse estrechamente la concentración plasmática de K^+ , y administrarse más K^+ si esto fuera necesario. Un paciente con 2,0 meq/L de K^+ en plasma, por ejemplo, puede llegar a tener un déficit total de K^+ de hasta 400 meq a 800 meq¹⁹².

Las dosis elevadas de K^+ son mucho más difíciles de proporcionar por vía intravenosa, ya que el límite de 60 meq/L supone que debe introducirse un gran volumen de líquido. Esta tendencia a la sobrecarga hídrica se ve favorecida por el uso preferencial de soluciones salinas (como suero salino al 0,025 %) por el deseo de evitar la administración de glucosa³⁰. A pesar de estos obstáculos, es necesario el tratamiento i.v. en algunos pacientes.

En general, la *velocidad máxima de infusión del K^+* es de 10 a 20 meq/h, aunque en pacientes con parálisis o arritmias potencialmente letales se ha aumentado hasta 40 o incluso 100 meq/h²⁷⁴⁻²⁷⁶. Se toleran mejor estas soluciones si se introducen por una gran vena (por ejemplo, la femoral); probablemente deberían evitarse los catéteres venosos centrales (aunque se han utilizado con gran seguridad²⁷⁶), ya que el incremento local de la concentración de K^+ podría tener efectos deletéreos sobre la conducción cardíaca.

La necesidad de un tratamiento tan agresivo ha sido descrito principalmente en pacientes con cetoacidosis diabética que se presentan con hipopotasemia (véase Cap. 25)^{275,276}. En estos casos la administración de insulina y la estimulación del descenso de la glucemia arrastra el K^+ hacia el interior de las células, consiguiendo una reducción del K^+ plasmático todavía mayor si se aplaza la administración de KCl. Dado que el déficit medio de fluidos en estos pacientes es de 3 a 6 litros, se obtiene una reposición rápida de K^+ añadiendo 60 meq de K^+ a cada litro de suero. Este ejemplo ilustra de nuevo la necesidad de tener en cuenta los factores que influyen en la distribución interna del K^+ (osmolalidad plasmática, disponibilidad de insulina) para el tratamiento de un paciente con hipopotasemia.

Es preciso destacar que la administración rápida de K^+ es *muy peligrosa incluso en pacientes con una depleción grave*, y sólo debería utilizarse en situaciones potencialmente letales. Un exceso de unos 80 meq/h de velocidad puede ocasionar cambios en el ECG característicos de hiperpotasemia (Fig. 27-7) o un bloqueo auriculoventricular completo²⁷⁹. Por tanto, es fundamental la monitorización continua del ECG. Además, las soluciones concentradas deberían contener tan sólo una cantidad limitada de K^+ (como por ejemplo unos 20 meq por cada 100 ml de suero salino) para evitar la administración accidental de grandes cantidades de K^+ ²⁷⁸.

Hiperaldosteronismo primario

El tipo de tratamiento en el hiperaldosteronismo primario varía en función de la enfermedad subyacente. La cirugía es lo preferible en pacientes con un adenoma o carcinoma, ya que la adrenalectomía unilateral, que se puede llevar a cabo por vía laparoscópica²⁸⁰, conlleva un descenso de la presión arterial, una importante reducción de la secreción de aldosterona y la corrección de la hipopotasemia en prácticamente todos los pacientes²⁸¹⁻²⁸⁴. Sin embargo, persiste un cierto grado de hipertensión hasta en un 40 % de los casos²⁸²⁻²⁸⁴.

La cirugía (adrenalectomía subtotal) es mucho menos eficaz en la hiperplasia suprarrenal, ya que tan sólo una minoría de los pacientes presenta una respuesta hipotensiva clínicamente significativa^{93,94,281}. Las razones del fracaso de la cirugía para controlar la presión arterial no son del todo conocidas. En algunos pacientes puede influir el desarrollo de nefrosclerosis secundaria tras muchos años de hipertensión no controlada^{282,283}. Una explicación alternativa es que la hiperplasia suprarrenal puede ser una variante de la

hipertensión esencial, en la cual puede existir una mayor sensibilidad de la corteza adrenal a la angiotensina II que conduzca a un aumento de la liberación de aldosterona e hipopotasemia, normalmente más suave que en pacientes con un adenoma⁹².

Como resultado de estas observaciones, *debería considerarse la cirugía sólo en pacientes con un tumor unilateral*, según se determine por la medición de aldosterona en venas suprarrenales o por TC. En pacientes no subsidiarios de cirugía o que padecen una hiperplasia suprarrenal puede ser útil para controlar la presión arterial y la hipopotasemia un diurético ahorrador de K^+ (espironolactona, triamterene o amiloride)^{268-270,285}. Esta medida puede mantenerse a largo plazo²⁸⁵.

El amiloride (de 10 a 40 mg/día) es el mejor tolerado, dado que puede administrarse en dosis única diaria y evita los efectos secundarios gastrointestinales y endocrinos (irregularidades menstruales, ginecomastia e hipogonadismo) cuando se asocia a espironolactona²⁶⁸. Si persiste la hipertensión en casos de hiperplasia bilateral, puede ser beneficioso un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina, quizá por el efecto estimulador de la secreción de aldosterona llevado a cabo por la angiotensina II en esta enfermedad.

También se aconseja un diurético ahorrador de K^+ en el síndrome aparente de exceso de mineralocorticoides (en el que el cortisol es el mayor mineralocorticoide endógeno) y en el síndrome de Liddle. En este último, tanto el amiloride como el triamterene sirven para cerrar los canales de Na^+ en el túbulo colector; la espironolactona es relativamente ineficaz, porque el aumento de la actividad de los canales de Na^+ no está mediado por la aldosterona¹³².

Por otra parte, la dexametasona u otro glucocorticoide es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con hiperplasia bilateral en los que la secreción de aldosterona parece estar mediada por ACTH (p.ej., en las formas de hiperplasia adrenal congénita CYP11B1 o CYP17 o en el hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides). Debe sospecharse esta última enfermedad en niños con antecedentes familiares de hipertensión (a menudo en adultos jóvenes)¹⁰⁰. La dosis de dexametasona debe ser la mínima posible que pueda corregir la hipertensión y la hipopotasemia. No deben aparecer signos ni síntomas por exceso de glucocorticoides.

PROBLEMAS

27-1. Mujer de 22 años de edad que refiere fatigabilidad y debilidad al mínimo esfuerzo. No refiere otros síntomas. La exploración física carece de hallazgos de interés, incluida una presión sanguínea normal. Se obtienen los siguientes datos de laboratorio:

| | | |
|----------------------|---|-------------|
| [Na^+] en plasma | = | 141 meq/L |
| [K^+] | = | 2,1 meq/L |
| [Cl ⁻] | = | 85 meq/L |
| [HCO_3^-] | = | 45 meq/L |
| [Na^+] en orina | = | 80 meq/día |
| [K^+] | = | 170 meq/día |

- ¿Cuál es el diagnóstico diferencial?
- ¿Qué prueba realizaría a continuación?

27-2. Se descubre una concentración plasmática de K^+ de 2,7 meq/L en un paciente. Empareje los otros resultados de laboratorio con el diagnóstico más probable.

| | | | |
|---------------------------|---|---------------|---------------------------------|
| a) $[HCO_3^-]$ plasmático | = | 27 meq/L | 1. Acidosis tubular renal |
| pH arterial | = | 7,43 | |
| $[K^+]$ urinario | = | 10 meq/L | |
| U_{osm} | = | 102 mosmol/kg | 2. Hipomagnesemia |
| b) $[HCO_3^-]$ plasmático | = | 27 meq/L | |
| $[Ca^{2+}]$ | = | 7,3 mg/dL | |
| [Albumina] | = | 4,1 g/dL | 3. Polidipsia primaria |
| pH arterial | = | 7,46 | |
| $[K^+]$ urinario | = | 45 meq/día | |
| c) $[HCO_3^-]$ plasmático | = | 14 meq/L | 4. Abuso de laxantes |
| pH arterial | = | 7,28 | |
| $[K^+]$ urinario | = | 52 meq/día | |
| pH urinario | = | 6,0 | |
| Gap aniónico urinario | = | +25 | 5. Hiperaldosteronismo primario |
| d) $[HCO_3^-]$ plasmático | = | 14 meq/L | |
| pH arterial | = | 7,28 | |
| $[K^+]$ urinario | = | 18 meq/día | 6. Vómitos |
| pH urinario | = | 4,9 | |
| Gap aniónico urinario | = | -27 | |

BIBLIOGRAFÍA

1. Womersley RA, Darragh JH. Potassium and sodium restriction in the normal human. *J Clin Invest* 34:456, 1955.
2. Squires RD, Huth EJ. Experimental potassium depletion in normal human subjects: I. Relation of ionic intakes to the renal conservation of potassium. *J Clin Invest* 38:1134, 1959.
3. Garg LC. Respective roles of H-ATPase and H-K-ATPase in ion transport in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2:949, 1991.
4. Okusa MD, Unwin RJ, Velazquez H, et al. Active potassium absorption by the renal distal tubule. *Am J Physiol* 262:F488, 1992.
5. Linas SL, Peterson LN, Anderson RJ, et al. Mechanism of renal potassium conservation in the rat. *Kidney Int* 15:601, 1979.
6. Stetson DL, Wade JB, Giebisch G. Morphologic alterations in the rat medullary collecting duct following potassium depletion. *Kidney Int* 17:45, 1980.
7. Kraut JA, Hiura J, Besancon M, et al. Effect of hypokalemia on the abundance of HK alpha 1 and HK alpha 2 protein in the rat kidney. *Am J Physiol* 272:F744, 1997.
8. Langford HG. Dietary potassium and hypertension: Epidemiologic data. *Ann Intern Med* 98(part 2):770, 1983.
9. Amatruda JM, Biddle TL, Patton ML, Lockwood DH. Vigorous supplementation of a hypocaloric diet prevents cardiac arrhythmias and mineral depletion. *Am J Med* 74:1016, 1983.
10. Gonzalez JJ, Owens JW, Ungaro PC, et al. Clay ingestion: A rare cause of hypokalemia. *Ann Intern Med* 97:65, 1982.
11. Gelfand MC, Zarate A, Knepshield JH. Geophagia: A cause of life-threatening hyperkalemia in patients with chronic renal failure. *JAMA* 234:738, 1975.

12. Giebisch GE, Berger L, Pitts RF. The extrarenal response to acute acid-base disturbances of respiratory origin. *J Clin Invest* 34:231, 1955.
13. Adrogue HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 71:456, 1981.
14. Fraley DS, Adler S. Correction of hyperkalemia by bicarbonate despite constant blood pH. *Kidney Int* 12:354, 1977.
15. Kassirer JP, London AM, Goldman DM, Schwartz WB. On the pathogenesis of metabolic alkalosis in hyperaldosteronism. *Am J Med* 49:306, 1970.
16. Cooke RE, Segar W, Cheek DB, et al. The extrarenal correction of alkalosis associated with potassium deficiency. *J Clin Invest* 31:798, 1952.
17. Orloff J, Kennedy T Jr, Berliner RW. The effect of potassium in nephrectomized rats with hypokalemic alkalosis. *J Clin Invest* 32:538, 1953.
18. Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis: Factors which decrease HCO_3^- excretion. *Kidney Int* 25:357, 1984.
19. Capasso G, Kinne R, Malnic G, Giebisch G. Renal bicarbonate reabsorption in the rat: I. Effects of hypokalemia and carbonic anhydrase. *J Clin Invest* 78:1558, 1986.
20. Capasso G, Jaeger P, Giebisch G, et al. Renal bicarbonate reabsorption in the rat: II. Distal tubule load dependence and effect of hypokalemia. *J Clin Invest* 80:409, 1987.
21. Adam WR, Koretsky AP, Weiner MW. ^{31}P -NMR in vivo measurement of renal intracellular pH: Effects of acidosis and potassium depletion in rats. *Am J Physiol* 251:F904, 1986.
22. Elam-Ong S, Kurtzman NA, Sabatini S. Regulation of collecting tubule adenosine triphosphatases by aldosterone and potassium. *J Clin Invest* 91:2385, 1993.
23. DuBose TD Jr, Good DW. Effects of chronic hyperkalemia on renal production and proximal tubular transport of ammonium in rats. *Am J Physiol* 260:F680, 1991.
24. DuBose TD Jr, Good DW. Chronic hyperkalemia impairs ammonium transport and accumulation in the inner medulla of the rat. *J Clin Invest* 90:1443, 1992.
25. Zierler KL, Rabinowitz D. Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism: Persistence of its action on potassium and free fatty acids without its effects on glucose. *J Clin Invest* 43:950, 1964.
26. Minaker KL, Rowe JW. Potassium homeostasis during hyperinsulinemia: Effect of insulin level, β -blockade, and age. *Am J Physiol* 242:E373, 1982.
27. Ferrannini E, Taddei S, Santoro D, et al. Independent stimulation of glucose metabolism and Na^+/K^+ exchange by insulin in the human forearm. *Am J Physiol* 255:E953, 1988.
28. Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na^+/K^+ -pump in skeletal muscle. *Kidney Int* 35:1, 1989.
29. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine* 65:163, 1986.
30. Kunin AS, Surawicz B, Sims EAH. Decrease in serum potassium concentration and appearance of cardiac arrhythmias during infusion of potassium with glucose in potassium-depleted patients. *N Engl J Med* 266:228, 1962.
31. Petersen K-G, Schluter KJ, Kerp L. Regulation of serum potassium during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 31:615, 1982.
32. DeFronzo RA, Bia M, Birkhead G. Epinephrine and potassium homeostasis. *Kidney Int* 20:83, 1981.
33. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from β_2 -receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 309:1414, 1983.
34. Morgan DB, Young RM. Acute transient hypokalemia: New interpretation of a common event. *Lancet* 2:751, 1982.
35. Struthers AD, Whitesmith R, Reid JL. Prior thiazide treatment increases adrenaline-induced hypokalemia. *Lancet* 1:1358, 1983.
36. Grimm RH Jr. The drug treatment of mild hypertension in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: A review. *Drugs* 31(suppl 1):13, 1986.
37. Salerno DM. Postresuscitation hypokalemia in a patient with a normal prearrest serum potassium level. *Ann Intern Med* 108:836, 1988.
38. Wadstein J, Skude G. Does hypokalaemia precede delirium tremens? *Lancet* 2:549, 1978.

39. Conci F, Procaccio F, Boselli L. Hypokalemia from beta₂-receptor stimulation by epinephrine (letter). *N Engl J Med* 310:1329, 1984.
40. Shannon M, Lovejoy FH Jr. Hypokalemia after theophylline intoxication: The effects of acute vs chronic poisoning. *Arch Intern Med* 149:2725, 1989.
41. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am J Med* 86:653, 1989.
42. Wong CS, Pavord ID, Williams J, et al. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 336:1396, 1990.
43. Goldenberg IF, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Effect of dobutamine on plasma potassium in congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 63:843, 1989.
44. Braden GL, von Oeyen PT, Germain MJ, et al. Ritodrine- and terbutaline-induced hypokalemia in preterm labor: Mechanisms and consequences. *Kidney Int* 51:1867, 1997.
45. Montoliu J, Lens KL, Revert L. Potassium lowering effect of albuterol for hyperkalemia in renal failure. *Arch Intern Med* 147:713, 1987.
46. Reid JL, White KF, Struthers AD. Epinephrine-induced hypokalemia: The role of beta adrenoceptors. *Am J Cardiol* 57:23F, 1986.
47. Fontaine B, Lapie P, Plassart E, et al. Periodic paralysis and voltage-gated ion channels. *Kidney Int* 49:9, 1996.
48. Layzer RB. Periodic paralysis and the sodium-potassium pump. *Ann Neurol* 11:547, 1982.
49. McFadzean AJS, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1:451, 1967.
50. Conway MJ, Seibel JA, Eaton RP. Thyrotoxicosis and periodic paralysis: Improvement with beta blockade. *Ann Intern Med* 81:332, 1974.
51. Yeung RTT, Tse TF. Thyrotoxic periodic paralysis: Effect of propranolol. *Am J Med* 57:584, 1974.
52. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States: Report of seven cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 71:109, 1992.
53. Ko GT, Chow CC, Yeung VT, et al. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *Q J Med* 89:463, 1996.
54. Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 159:601, 1999.
55. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, et al. Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 77:863, 1994.
56. Sillen A, Sorensen T, Kantola I, et al. Identification of mutations in the CACNL1A3 gene in 13 families of Scandinavian origin having hypokalemic periodic paralysis and evidence of a founder effect in Danish families. *Am J Med Genet* 69:102, 1997.
57. Tanabe T, Beam KG, Powell JA, Numa S. Restoration of excitation-contraction coupling and slow calcium current in dysgenic muscle by dihydropyridine receptor complementary DNA. *Nature* 336:134, 1988.
58. Tricarico D, Servidei S, Tonali P, et al. Impairment of skeletal muscle adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channels in patients with hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Invest* 103:675, 1999.
59. Ruff RL. Insulin acts in hypokalemic periodic paralysis by reducing inward rectifier K⁺ current. *Neurology* 53:1556, 1999.
60. Chan A, Shinde R, Cockram CS, Swaminathan R. In vivo and in vitro sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis. *Br Med J* 303:1096, 1991.
61. Resnick JS, Engel WL, Griggs RC, Stam AC. Acetazolamide prophylaxis in hypokalemic periodic paralysis. *N Engl J Med* 278:582, 1968.
62. Riggs JE, Griggs RC, Moxley RT III. Dissociation of glucose and potassium arterial-venous differences across the forearm by acetazolamide: A possible relationship to acetazolamide's beneficial effect in hypokalemic periodic paralysis. *Arch Neurol* 41:35, 1984.
63. Lawson DH, Murray RM, Parker JLW. Early mortality in the megaloblastic anaemias. *Q J Med* 41:1, 1972.

64. Viens P, Thyss A, Garnier G, et al. GM-CSF treatment of hypokalemia (letter). *Ann Intern Med* 111:236, 1989.
65. Rao TLK, Mathru M, Salem MR, El-Etr AA. Serum potassium levels following transfusion of frozen erythrocytes. *Anesthesiology* 52:170, 1980.
66. Adams PC, Woodhouse KW, Adela M, Parnham A. Exaggerated hypokalemia in acute myeloid leukaemia. *Br Med J* 282:1034, 1981.
67. Koht AL, Cerullo LJ, Land PC, Linde HW. Serum potassium levels during prolonged hypothermia. *Anesthesiology* 51(suppl):S203, 1979.
68. Schaller M-D, Fischer AP, Perret CH. Hyperkalemia: A prognostic factor during acute severe hypothermia. *JAMA* 264:1842, 1990.
69. Clemessy JL, Favier C, Borron SW, et al. Hypokalaemia related to acute chloroquine ingestion. *Lancet* 346:877, 1995.
70. Kassirer JP, Schwartz WB. The response of normal man to selective depletion of hydrochloric acid: Factors in the genesis of persistent gastric alkalosis. *Am J Med* 40:10, 1966.
71. Watten RH, Morgan FM, Songkhla YN, et al. Water and electrolyte studies in cholera. *J Clin Invest* 38:1879, 1959.
72. Krejs GJ. VIPoma syndrome. *Am J Med* 82(suppl 5B):37, 1987.
73. Grier JF. WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria) syndrome: Clinical features, diagnosis and treatment. *South Med J* 88:22, 1995.
74. McArthur KE, Anderson DS, Durbin TE, et al. Clonidine and lidamidine to inhibit watery diarrhea in a patient with lung cancer. *Ann Intern Med* 96:323, 1980.
75. Older J, Older P, Colker J, Brown R. Secretory villous adenomas that cause depletion syndromes. *Arch Intern Med* 159:879, 1999.
76. Schwartz WB, Relman AS. Metabolic and renal studies in chronic potassium depletion resulting from overuse of laxatives. *J Clin Invest* 32:538, 1953.
77. Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology* 107:548, 1994.
78. Siegel D, Hulley SB, Black DM, et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and arrhythmias in hypertensive men. *JAMA* 267:1083, 1992.
79. Schnaper HW, Freis ED, Friedman RG, et al. Potassium restoration in hypertensive patients made hypokalemic by hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 149:2677, 1989.
80. Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giebisch G. Tubular action of diuretics: Distal effects of electrolyte transport and acidification. *Kidney Int* 28:477, 1985.
81. Duarte CG, Chomety F, Giebisch G. Effect of amiloride, ouabain, and furosemide on distal tubular function in the rat. *Am J Physiol* 221:632, 1971.
82. Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, Johannsen P. Relation between dose of bendroflumazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *Br Med J* 300:975, 1990.
83. Johnston GD, Wilson R, McDermott BJ, et al. Low-dose cyclophentiazide in the treatment of hypertension: A one-year community-based study. *Q J Med* 78:135, 1991.
84. Maronde R, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L. Response of thiazide-induced hypokalemia to amiloride. *JAMA* 249:237, 1983.
85. Kuller LH, Hulley SB, Cohen JD, Neaton J. Unexpected effects of treating hypertension in men with electrocardiographic abnormalities: A critical analysis. *Circulation* 73:114, 1986.
86. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 330:1852, 1994.
87. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341:709, 1999.
88. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen JL, et al. Diuretics, beta blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 123:481, 1995.
89. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 100:1311, 1999.
90. Kaplan NM, Carnegie A, Raskin P, et al. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N Engl J Med* 312:746, 1985.

91. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 277:1624, 1997.
92. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, et al. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 74:641, 1983.
93. Biglieri EG. Spectrum of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 17:251, 1991.
94. Rose BD, Kaplan NM. Approach to the patient with hypertension and hypokalemia, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
95. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 353:1341, 1999.
96. Seldin D, Welt L, Cort J. The role of sodium salts and adrenal steroids in the production of hypokalemic alkalosis. *Yale J Biol Med* 29:229, 1956.
97. Haack D, Mohring J, Mohring B, et al. Comparative study on development of corticosterone and DOCA hypertension in rats. *Am J Physiol* 233:F403, 1978.
98. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 72:339, 1982.
99. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 2:66, 1992.
100. Rich GM, Ulick S, Cook S, et al. Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: Clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. *Ann Intern Med* 116:813, 1992.
101. Torpy DJ, Gordon RD, Lin JP, et al. Familial hyperaldosteronism type II: Description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3214, 1998.
102. Funder J. Enzymes and the regulation of sodium balance. *Kidney Int* 41(suppl 37):S-114, 1992.
103. Morris DJ, Souness GW. Protective and specificity-conferring mechanisms of mineralocorticoid action. *Am J Physiol* 263:F759, 1992.
104. Ulick S, Wang JZ, Blumenfeld JD, Pickering TG. Cortisol inactivation overload: A mechanism of mineralocorticoid hypertension in the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 74:963, 1992.
105. Biglieri EG, Slaton PE, Schambelan M, Kronfield SJ. Hypermineralocorticoidism. *Am J Med* 45:170, 1968.
106. Christy NP, Laragh JH. Pathogenesis of hypokalemic alkalosis in Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 265:1083, 1961.
107. Orth DN. Causes and pathophysiology of Cushing's syndrome, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
108. Findling JW. The Cushing syndromes: An enlarging clinical spectrum. *N Engl J Med* 321:1677, 1989.
109. Whitworth JA. Adrenocorticotropin and steroid-induced hypertension in humans. *Kidney Int* 41(suppl 37):S-34, 1992.
110. Saruta T, Suzuki H, Handa M, et al. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 62:275, 1986.
111. Orth DN. Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
112. Orth DN. Establishing the cause of Cushing's syndrome, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
113. Orth DN. Overview of the treatment of Cushing's syndrome, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
114. Jeffcoate WJ. Treating Cushing's disease. *Br Med J* 296:227, 1988.
115. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 316:1519, 1987.
116. Lamberts SW, Koper JW, Biemond P, et al. Cortisol receptor resistance: The variability of its clinical presentation and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 74:313, 1992.
117. Hurlley DM, Accili D, Stratakis CA, et al. Point mutation of a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. *J Clin Invest* 87:680, 1991.

118. Blachley JD, Knochel JP. Tobacco chewer's hypokalemia: Licorice revisited. *N Engl J Med* 302:784, 1980.
119. Farese RV Jr, Biglieri EG, Schackleton CHL, et al. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med* 325:1223, 1991.
120. de Klerk GJ, Nieuwenhuis MG, Beutler JJ. Hypokalemia and hypertension associated with the use of liquorice flavoured chewing gum. *Br Med J* 314:731, 1997.
121. Kenouch S, Coutry N, Farman N, Bonalet J-P. Multiple patterns of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase catalytic activity along the mammalian nephron. *Kidney Int* 42:56, 1992.
122. Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, et al. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet* 10:394, 1995.
123. Dave-Sharma S, Wilson RC, Harbison MD, et al. Examination of genotype and phenotype relationships in 14 patients with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2244, 1998.
124. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11β -hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 18:135, 1997.
125. Conn JW, Cohen EL, Lucas CP, et al. Primary reninism. *Arch Intern Med* 130:682, 1972.
126. Baruch D, Corvol P, Alhenc-Gelas F, et al. Diagnosis and treatment of renin-secreting tumors: Report of three cases. *Hypertension* 6:760, 1984.
127. Haab F, Duclos JM, Guyenne T, et al. Renin secreting tumors: Diagnosis, conservative therapeutic approach, and long-term results. *J Urol* 153:1781, 1995.
128. Kondo K, Saruta T, Saito I, et al. Benign desoxycorticosterone-producing adrenal tumor. *JAMA* 236:1042, 1976.
129. Mantero F, Armanini D, Opocher G, et al. Mineralocorticoid hypertension due to a nasal spray containing α -fluprednisolone. *Am J Med* 71:352, 1981.
130. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, et al. Liddle's syndrome: Heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 79:407, 1994.
131. Snyder PM, Price MP, McDonald FJ, et al. Mechanisms by which Liddle's syndrome mutations increase activity of a human epithelial Na^+ channel. *Cell* 83:969, 1995.
132. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Brief report: Liddle's syndrome revisited: A disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med* 330:178, 1994.
133. Stein JH. The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. *Kidney Int* 28:85, 1985.
134. Monnens L, Bindels R, Grunfeld JP. Gitelman syndrome comes of age (editorial). *Nephrol Dial Transplant* 13:1617, 1998.
135. Cruz DN, Simon DB, Farhi A, et al. Reduced blood pressure in Gitelman's syndrome: A study of a large extended kindred (abstract). *J Am Soc Nephrol* 9:322A, 1998.
136. Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. *Kidney Int* 56:1606, 1999.
137. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, et al. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCCC2. *Nat Genet* 13:183, 1996.
138. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K^+ channel, ROMK. *Nat Genet* 14:152, 1996.
139. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 17:171, 1997.
140. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter. *Nat Genet* 12:24, 1996.
141. Bettinelli A, Bianchetti MG, Borella P, et al. Genetic heterogeneity in tubular hypomagnesaemia-hypokalemia with hypocalciuria (Gitelman's syndrome). *Kidney Int* 47:547, 1995.
142. Dunn MJ. Prostaglandins and Bartter's syndrome. *Kidney Int* 19:86, 1981.
143. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndrome. *J Pediatr* 120:38, 1992.

144. Simon DB, Cruz DN, Lu Y, Lifton RP. Genotype-phenotype correlation of NCCT mutations and Gitelman's syndrome (abstract). *J Am Soc Nephrol* 9:111A, 1998.
145. Jamison RL, Ross JC, Kempson RL, et al. Surreptitious diuretic ingestion and pseudo-Bartter's syndrome. *Am J Med* 73:142, 1982.
146. Sasaki S, Okumura M, Kawasaki T, et al. Indomethacin and atrial natriuretic peptide in pseudo-Bartter's syndrome. *N Engl J Med* 316:167, 1987.
147. Veldhuis JD, Bardin CW, Demers LM. Metabolic mimicry of Bartter's syndrome by covert vomiting: Utility of urinary chloride determinations. *Am J Med* 66:361, 1979.
148. Vinci JM, Gill JR Jr, Bowden RE, et al. The kallikrein-kinin system in Bartter's syndrome and its response to prostaglandin synthetase inhibition. *J Clin Invest* 61:1671, 1978.
149. Griffing GT, Komanicky P, Aurecchia SA, et al. Amiloride in Bartter's syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 31:713, 1982.
150. Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME, et al. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 14:127, 1994.
151. Hene RJ, Koomans HA, Dorhout Mees EJ, et al. Correction of hypokalemia in Bartter's syndrome by enalapril. *Am J Kidney Dis* 9:200, 1987.
152. Morales JM, Ruilope LM, Praga M, et al. Long-term enalapril therapy in Bartter's syndrome. *Nephron* 48:327, 1988.
153. Wrong OM, Feest TG, MacIver AG. Immune-related potassium-losing interstitial nephritis: A comparison with distal renal tubular acidosis. *Q J Med* 86:513, 1993.
154. Bricker NS, Shwayri ES, Reardon JB, et al. An abnormality in renal function resulting from urinary tract obstruction. *Am J Med* 23:554, 1957.
155. Potter WZ, Trygstad CW, Helmer OM, et al. Familial hypokalemia associated with renal interstitial fibrosis. *Am J Med* 57:971, 1974.
156. Gullner H-G, Bartter FC, Gill Jr, et al. A sibship with hypokalemic alkalosis and renal proximal tubulopathy. *Arch Intern Med* 143:1534, 1983.
157. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. Salt-losing nephropathy: Clinical presentation and mechanisms. *Am J Nephrol* 3:193, 1983.
158. Popovtzer MM, Katz FH, Pinggera WF, et al. Hyperkalemia in salt-wasting nephropathy: Study of the mechanism. *Arch Intern Med* 132:203, 1973.
159. Aldinger KA, Samaan NA. Hypokalemia with hypercalcemia: Prevalence and significance in treatment. *Ann Intern Med* 87:571, 1977.
160. Muggia FM, Heinemann HO, Farhangi M, Osserman EF. Lysozymuria and renal tubular dysfunction in monocytic and myelomonocytic leukemia. *Am J Med* 47:351, 1969.
161. Mir MA, Brabin B, Tang OT, et al. Hypokalaemia in acute myeloid leukaemia. *Ann Intern Med* 82:54, 1975.
162. Evans JJ, Bosdech MJ. Hypokalemia in nonblastic chronic myelogenous leukemia. *Arch Intern Med* 141:786, 1981.
163. Lipner HT, Ruzany F, Dasgupta M, et al. The behavior of carbenicillin as a nonreabsorbable anion. *J Lab Clin Med* 86:183, 1975.
164. Carlisle EJP, Donnelly SM, Ethier JH, et al. Modulation of the secretion of potassium by accompanying anions in humans. *Kidney Int* 39:1206, 1991.
165. Carlisle EJP, Donnelly SM, Vasuvattakul S, et al. Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: Sticking to the facts. *J Am Soc Nephrol* 1:1019, 1991.
166. Gennari FJ, Cohen JJ. Role of the kidney in potassium homeostasis: Lessons from acid-base disturbances. *Kidney Int* 8:1, 1975.
167. Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr. Renal potassium wasting in renal tubular acidosis (RTA): Its occurrence in types 1 and 2 RTA despite sustained correction of systemic acidosis. *J Clin Invest* 50:667, 1971.
168. Pun K-K, Wong C-K, Tsui E-L, et al. Hypokalemic periodic paralysis due to the Sjogren's syndrome in Chinese patients. *Ann Intern Med* 110:405, 1989.
169. Cogan MG, Rector FC. Proximal reabsorption during metabolic acidosis in the rat. *Am J Physiol* 242:F499, 1982.

170. Douglas JB, Healy JK. Nephrotoxic effects of amphotericin B, including renal tubular acidosis. *Am J Med* 46:154, 1979.
171. Berns JS, Cohen RM, Stumacher RJ, Rudnick MR. Renal aspects of therapy for human immunodeficiency virus and associated opportunistic infections. *J Am Soc Nephrol* 1:1061, 1991.
172. Cheng J-T, Witty RT, Robinson RR, Yarger WE. Amphotericin B nephrotoxicity: Increased renal resistance and tubule permeability. *Kidney Int* 22:626, 1982.
173. Whang R, Oei TO, Aidawa JK, et al. Magnesium and potassium interrelationships. Experimental and clinical. *Acta Med Scand* 647: (suppl):139, 1981.
174. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium depletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 152:40, 1992.
175. Dirks JH. The kidney and magnesium regulation. *Kidney Int* 23:771, 1983.
176. Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 90:929, 1979.
177. Shils ME. Experimental human magnesium depletion. *Medicine* 48:61, 1969.
178. Nichols CG, Ho K, Hebert S. Mg^{2+} -dependent inward rectification of ROMK1 channels expressed in *Xenopus* oocytes. *J Physiol (Lond)* 476:339, 1994.
179. Kelepouris E. Cytosolic Mg^{2+} modulates whole cell K^{+} and Cl^{-} currents in cortical thick ascending limb (TAL) cells of rabbit kidney. *Kidney Int* 37:564, 1990.
180. Rude RK, Oldham SB, Sharp CF Jr, Singer FR. Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 47:800, 1978.
181. Estep H, Shaw WA, Watlington C, et al. Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible parathyroid hormone unresponsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 29:842, 1969.
182. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, et al. Skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency: Studies in isolated perfused bone. *J Clin Invest* 64:1238, 1979.
183. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, et al. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 73:1067, 1991.
184. Farkas RA, McAllister CT, Blachley JD. Effect of magnesium salt anions on potassium balance in normal and magnesium depleted rats. *J Lab Clin Med* 110:412, 1987.
185. Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, et al. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med* 140:1639, 1980.
186. Granerus A-K, Jagenburg R, Svanborg A. Kaliuretic effect of L-dopa treatment in Parkinsonian patients. *Acta Med Scand* 201:291, 1977.
187. Knochel JP, Dotin LN, Hamburger RJ. Pathophysiology of intense physical conditioning in hot climate: I. Mechanism of potassium depletion. *J Clin Invest* 51:242, 1972.
188. Kosunen KJ, Pakarinen AJ. Plasma renin, angiotensin II, and plasma and urinary aldosterone in running exercise. *J Appl Physiol* 41:26, 1976.
189. Rostand SG. Profound hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* 143:377, 1983.
190. Khan AN, Bernardini J, Johnston JR, Piraino B. Hypokalemia in peritoneal dialysis patients (letter). *Peri Dial Int* 16:652, 1996.
191. Wiegand CF, Davin TD, Raji L, Kjellstrand CM. Severe hypokalemia induced by hemodialysis. *Arch Intern Med* 141:167, 1981.
192. Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine* 60:339, 1981.
193. Nagant de Deuchaisnes C, Collet RA, Busset R, Mach RS. Exchangeable potassium in wasting, amyotrophy, heart disease, and cirrhosis of the liver. *Lancet* 1:681, 1961.
194. Casey TH, Summerskill WHJ, Orvis AL. Body and serum potassium in liver disease: I. Relationship to hepatic function and associated factors. *Gastroenterology* 48:198, 1965.
195. Bilbrey GL, Carter NW, White MG, et al. Potassium deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 4:423, 1973.
196. Edmondson RPS, Thomas RD, Hilton RJ, et al. Leucocyte electrolytes in cardiac and non-cardiac patients receiving diuretics. *Lancet* 1:12, 1974.

197. Cunningham JN Jr, Carter NW, Rector FC Jr, Seldin DW. Resting transmembrane potential difference of skeletal muscle in normal subjects and severely ill patients. *J Clin Invest* 50:49, 1971.
198. Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular Physiology*, 4th ed. St Louis, Mosby, 1981, pp. 7-17.
199. Epstein FH. Signs and symptoms of electrolyte disorders, in Maxwell MH, Kleeman CR (eds): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1980, pp.
200. Helfant RH. Hypokalemia and arrhythmias. *Am J Med* 80(suppl 4A):13, 1986.
201. Surawicz B. Relationship between electrocardiogram and electrolytes. *Am Heart J* 73:814, 1967.
202. Hollifield JW, Slaton PE. Thiazide diuretics, hypokalemia and cardiac arrhythmias. *Acta Med Scand* 209(suppl 647):67, 1981.
203. Nordrehaug JE, von der Lippe G. Hypokalemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 50:525, 1983.
204. Weidmann S. Membrane excitation in cardiac muscle. *Circulation* 24:499, 1961.
205. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 317:787, 1987.
206. Davidson S, Surawicz B. Incidence of supraventricular and ventricular ectopic beats and rhythms and of atrioventricular conduction disturbances in patients with hypopotassemia. *Circulation* 34(suppl 3):85, 1966.
207. Lown B, Salzberg H, Enselberg CD, Weston RE. Interrelationship between potassium metabolism and digitalis toxicity in heart failure. *Proc Soc Exp Biol Med* 76:797, 1951.
208. Shapiro W, Taubert K. Hypokalaemia and digoxin-induced arrhythmias. *Lancet* 2:604, 1975.
209. Editorial. U-waves. *Lancet* 2:776, 1983.
210. Dreifus LS, Pick A. A clinical correlative study of the electrocardiogram in electrolyte imbalance. *Circulation* 14:815, 1956.
211. Knochel JP. Neuromuscular manifestation of electrolyte disorders. *Am J Med* 72:521, 1982.
212. Gross EG, Dexter JD, Roth RG. Hypokalemic myopathy with myoglobinuria associated with licorice ingestion. *N Engl J Med* 274:602, 1966.
213. Dominic JA, Koch M, Guthrie GP, Galla JH. Primary aldosteronism presenting as myoglobinuric acute renal failure. *Arch Intern Med* 138:1433, 1978.
214. Knochel JP, Schlein EM. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest* 51:1750, 1972.
215. Relman AS, Schwartz WB. The nephropathy of potassium depletion: A clinical and pathological entity. *N Engl J Med* 255:195, 1956.
216. Schwartz WB, Relman AS. Effects of electrolyte disorders on renal structure and function. *N Engl J Med* 276:383, 452, 1967.
217. Mujais SK, Chen Y, Nora NA. Discordant aspects of aldosterone resistance in potassium depletion. *Am J Physiol* 262:F972, 1992.
218. Rubini M. Water excretion in potassium-deficient man. *J Clin Invest* 40:2215, 1961.
219. Berl T, Linas SL, Aisenbrey GA, Anderson RJ. On the mechanism of polyuria in potassium depletion: The role of polydipsia. *J Clin Invest* 60:620, 1977.
220. Marples D, Prokjaer J, Dorup J, et al. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medullary and cortex. *J Clin Invest* 97:1960, 1996.
221. Luke RG, Wright FS, Fowler N, et al. Effects of potassium depletion on renal tubular chloride transport in the rat. *Kidney Int* 14:414, 1978.
222. Bennett CM. Urine concentration and dilution in hypokalemic and hypercalcemic dogs. *J Clin Invest* 49:1447, 1970.
223. Tannen RL. Relationship of renal ammonia production and potassium homeostasis. *Kidney Int* 11:453, 1977.
224. Baertl JM, Sancelta SM, Gabuzda GJ. Relation of acute potassium depletion to renal ammonium metabolism in patients with cirrhosis. *J Clin Invest* 42:696, 1963.
225. Gabuzda GJ, Hall PW III. Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism and hepatic coma. *Medicine* 45:481, 1966.

226. Jaeger P, Karlmark B, Giebisch G. Ammonia transport in rat cortical tubule. Relationship to potassium metabolism. *Am J Physiol* 245:F593, 1983.
227. Artz SA, Paes IC, Faloon WW. Hypokalemia-induced hepatic coma in cirrhosis: Occurrence despite neomycin therapy. *Gastroenterology* 51:1046, 1966.
228. Fuller GR, MacLeod MB, Pitts RF. Influence of administration of potassium salts on the renal tubular reabsorption of bicarbonate. *Am J Physiol* 182:111, 1955.
229. Torres VE, Yung WF Jr, Offord KP, Hattery RR. Association of hypokalemia, aldosteronism, and renal cysts. *N Engl J Med* 322:345, 1990.
230. Menahem SA, Perry GJ, Dowling J, Thomson NM. Hypokalaemia-induced acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 14:2216, 1999.
231. Tolins JP, Hostetter MK, Hostetter TH. Hypokalemic nephropathy in the rat: Role of ammonia in chronic tubular injury. *J Clin Invest* 79:1447, 1987.
232. Alpern RJ, Toto RD. Hypokalemic nephropathy—A clue to cystogenesis. *N Engl J Med* 322:398, 1990.
233. Riemenschneider T, Bohle A. Morphologic aspects of low-potassium and low-sodium nephropathy. *Clin Nephrol* 19:271, 1983.
234. Friedberg CE, van Burren M, Bijlsma JA, Koomans HA. Insulin increases sodium reabsorption in diluting segment in humans: Evidence for indirect mediation through hypokalemia. *Kidney Int* 40:251, 1991.
235. Krishna GG, Kapoor SC. Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med* 115:77, 1991.
236. Capuccio F, MacGregor FA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 9:465, 1991.
237. Grimm RH Jr, Neaton JD, Elmer PJ, et al. The influence of oral potassium chloride on blood pressure in hypertensive men on a low-sodium diet. *N Engl J Med* 322:569, 1990.
238. Garella S, Chazan JA, Cohen JJ. Saline-resistant metabolic alkalosis or "chloride-wasting nephropathy." *Ann Intern Med* 73:31, 1970.
239. Luke RG, Booker BB, Galla JH. Effect of potassium depletion on chloride transport in the loop of Henle in the rat. *Am J Physiol* 248:F682, 1985.
240. Hulter HN, Sigala JF, Sebastian A. K⁺ deprivation potentiates the renal alkalosis-producing effect of mineralocorticoid. *Am J Physiol* 235:F298, 1978.
241. Light DB, McCann FV, Keller TM, Stanton BA. Amiloride-sensitive cation channel in apical membrane of inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 255:F278, 1988.
242. George JM, Wright L, Bell NH, Bartter FC. The syndrome of primary aldosteronism. *Am J Med* 48:343, 1970.
243. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 339:1828, 1998.
244. Gordon RD. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 344:240, 1994.
245. Kono T, Ikeda F, Oseko F, et al. Normotensive primary aldosteronism: Report of a case. *J Clin Endocrinol Metab* 52:1009, 1981.
246. Young DB. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. *Am J Physiol* 255:F811, 1988.
247. Nakada T, Koike H, Akiya T, et al. Liddle's syndrome, an uncommon form of hyporeninemic hypoaldosteronism: Functional and histopathological studies. *J Urol* 137:636, 1987.
248. Holland OB, Brown H, Kuhnert L, et al. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension* 6:717, 1984.
249. Kaplan NM. Hypokalemia in the hypertensive patient: With observations on the incidence of primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 66:1079, 1967.
250. Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 153:2125, 1993.
251. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 121:877, 1994.
252. Radin DR, Manoogian C, Nadler JL. Diagnosis of primary hyperaldosteronism: Importance of correlating CT findings with endocrinologic studies. *AJR* 158:553, 1992.

253. Doppman JL, McGill JR, Miller DL, et al. Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronism: Reliability of CT. *Radiology* 184:677, 1992.
254. Gleason PE, Weinberger MH, Pratt JH, et al. Evaluation of diagnostic tests in the differential diagnosis of primary aldosteronism: Unilateral adenoma versus bilateral micronodular hyperplasia. *J Urol* 150:1365, 1993.
255. Gross MD, Shapiro B, Grekin RJ, et al. Scintigraphic localization of adrenal lesions in primary aldosteronism. *Am J Med* 77:839, 1984.
256. Doppman JL, Gill JR Jr. Hyperaldosteronism: Sampling the renal veins. *Radiology* 198:309, 1996.
257. Sheaves R, Goldin J, Reznick RH, et al. Relative value of computed tomography scanning and venous sampling in establishing the cause of primary hyperaldosteronism. *Eur J Endocrinol* 134:308, 1996.
258. Young WF Jr, Stanson AW, Grant CS, et al. Primary aldosteronism: Adrenal venous sampling. *Surgery* 120:913, 1996.
259. Scribner BH, Burnell JM. Interpretation of the serum potassium concentration. *Metabolism* 5:468, 1956.
260. Schwartz WB, van Ypersele de Strihou CE, Kassirer JP. Role of anions in metabolic alkalosis and potassium deficiency. *N Engl J Med* 279:630, 1968.
261. Bleich HL, Tannen RL, Schwartz WB. The induction of metabolic alkalosis by correction of potassium deficiency. *J Clin Invest* 45:573, 1966.
262. Villamil MF, DeLand EC, Henney RP, Maloney JV. Anion effects on cation movements during correction of potassium depletion. *Am J Physiol* 229:161, 1975.
263. Weiss SM, Rutenberg HL, Paskin DL, Zaren HA. Gut lesions due to slow-release KCl tablets. *N Engl J Med* 296:111, 1977.
264. Aselton PJ, Jick H. Short-term follow-up study of war matrix potassium chloride in relation to gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1:184, 1983.
265. Sopko JA, Freeman RM. Salt substitutes as a source of potassium. *JAMA* 238:608, 1977.
266. Kopyt N, Dalal F, Narins RG. Renal retention of potassium in fruit (letter). *N Engl J Med* 313:582, 1985.
267. Wassertheil-Smolter S, Blaurock MD, Oberman AS, et al. The trial of antihypertensive interventions and management (TAIM) study: Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in treatment of mild hypertension. *Arch Intern Med* 152:131, 1992.
268. Griffing GT, Cole AG, Aurecchia SA, et al. Amiloride in primary hyperaldosteronism. *Clin Pharmacol Ther* 31:56, 1982.
269. Brown JJ, Davies DL, Ferriss JB, et al. Comparison of surgery and prolonged spironolactone therapy in patients with hypertension, aldosterone excess, and low plasma renin. *Br Med J* 2:729, 1972.
270. Ganguly A, Weinberger MH. Triamterene-thiazide combination: Alternative therapy for primary aldosteronism. *Clin Pharmacol Ther* 30:246, 1981.
271. Keith NM, Osterberg AE, Burchell HB. Some effects of potassium salts in man. *Ann Intern Med* 16:879, 1942.
272. Nicolis GL, Kahn T, Sanchez A, Gabrilove JL. Glucose-induced hyperkalemia in diabetic subjects. *Arch Intern Med* 141:49, 1981.
273. Sterns RH, Feig PU, Pring M, et al. Disposition of intravenous potassium in anuric man: A kinetic analysis. *Kidney Int* 15:651, 1979.
274. Pullen H, Doig A, Lambie AT. Intensive intravenous potassium replacement therapy. *Lancet* 2:809, 1967.
275. Seftel HC, Kew MC. Early and intensive potassium replacement in diabetic acidosis. *Diabetes* 15:694, 1966.
276. Abramson E, Arky R. Diabetic acidosis with initial hypokalemia. *JAMA* 196:401, 1966.
277. Clementsen HJ. Potassium therapy: A break with tradition. *Lancet* 2:175, 1962.
278. Kruse JA, Carlson RW. Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. *Arch Intern Med* 150:613, 1990.
279. Swales JD. Hypokalemia and the electrocardiogram. *Lancet* 2:1365, 1964.

280. Takeda M, Go H, Watanabe R, et al. Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for functioning adrenal tumors: Comparison with conventional transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 157:19, 1997.
281. Biglieri EG, Schambelan M, Slaton PE, Stockigt JR. The intercurrent hypertension of primary aldosteronism. *Circ Res* 27(suppl 1):195, 1970.
282. O'Neil LW, Kissane JM, Hartcroft PM. The kidney in endocrine hypertension. *Arch Surg* 100:498, 1970.
283. Milsom SR, Espiner EA, Nicholls MG, et al. The blood pressure response to unilateral adrenalectomy in primary hyperaldosteronism. *Q J Med* 61:1141, 1986.
284. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg* 131:646, 1996.
285. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Ann Intern Med* 131:105, 1999.

Se recomienda la lectura de la introducción a los trastornos del balance de K^+ expuesta en el Capítulo 26 antes de continuar con el presente tema.

DEFENSAS CONTRA LA HIPERPOTASEMIA

La hiperpotasemia es un acontecimiento raro en sujetos normales porque el cuerpo es extremadamente efectivo en la prevención del acúmulo de K^+ en el líquido extracelular. Por ejemplo, una carga de 40 meq de K^+ podría incrementar bruscamente la concentración plasmática de K^+ en 2,4 meq/L o más si sólo fuera distribuido por el volumen extracelular normal de 15 L-17 L. Sin embargo, el aumento en la concentración plasmática de K^+ en esta situación es frecuentemente menor de 1,0 meq/L¹, por un mecanismo adaptativo que consta de dos pasos (véase Cap. 12):

- Ingreso inicial de la mayoría del exceso de K^+ en las células mediado principalmente por la insulina, los receptores B_2 -adrenérgicos (ambos incrementan la actividad de la bomba $Na^+-K^+ATPasa$) y el propio K^+ ²⁻⁵.
- La consecuente excreción urinaria de la mayor parte del exceso de K^+ en las siguientes 6-8 horas^{6,7}. La pequeña elevación de la concentración plasmática de K^+ es la responsable del apropiado incremento de la excreción de K^+ , ambos directamente y por el incremento de la liberación de aldosterona⁸⁻¹².

Además de estos cambios agudos, hay un aumento de la capacidad para tolerar aportes de K^+ con la ingestión crónica de dietas con alta concentración de K^+ . Como resultado, los sujetos normales pueden mantener balances de K^+ incrementando *lenta-mente* el aporte desde niveles normales de aproximadamente 80 meq/día hasta 400 meq/día o más^{13,14}. Esta capacidad de manejar cargas que podrían resultar letales si fue-

ran administradas de forma aguda es denominada *adaptación de K^+* . Este fenómeno es debido principalmente a la excreción más rápida de K^+ por la orina (véase Fig. 12-13)¹⁵. Otros dos factores, ambos estimulados por la aldosterona, pueden contribuir: un posible incremento de la entrada de K^+ hacia el interior de las células^{16,17} y favorecer las pérdidas gastrointestinales mediante la secreción colónica de K^+ ¹⁸.

La calióresis aumentada durante la adaptación es debida al *incremento de la secreción de K^+ a través de la nefrona distal*, incluyendo el segmento conector corto y las células principales de los túbulos colectores medulares y extramedulares¹⁹⁻²¹. Tanto el incremento de la liberación de aldosterona como la pequeña elevación de la concentración plasmática de K^+ son necesarios para la respuesta completa^{20,21}. En parte actúan favoreciendo la actividad de la bomba Na^+-K^+ ATPasa en estos segmentos^{22,23}, de forma directa o bien elevando la entrada celular del Na^+ luminal^{11,12}. El aumento de la actividad de la bomba está asociado con un marcado incremento en el área de la membrana basolateral (lugar en donde se insertan las bombas de Na^+-K^+ ATPasa)¹⁵, eleva el movimiento de K^+ del capilar peritubular a las células tubulares, y de esta forma incrementa el tamaño del *pool* de transporte de K^+ y promueve la secreción pasiva de K^+ a la luz tubular.

La adaptación de K^+ comienza tras una comida que contenga K^+ ²⁴, y luego aumenta en eficacia con el aporte continuo. La eficacia de la adaptación en humanos puede ilustrarse con la respuesta a cargas crónicas de K^+ (400 meq/día) en sujetos normales¹⁴. La concentración plasmática de K^+ se elevó de 3,8 meq/L a 4,8 meq/L y los niveles plasmáticos de aldosterona aumentaron 2,5 veces en los dos primeros días (Fig. 28-1). A los 20 días, sin embargo, tanto la concentración plasmática de K^+ (4,2 meq/L) como la aldosterona plasmática habían regresado parcialmente a niveles basales, aunque persistían niveles altos de excreción urinaria de K^+ .

La eficacia incrementada de secreción de K^+ en este punto puede estar relacionada con el incremento de la actividad de la bomba Na^+-K^+ ATPasa en las células secretoras de K^+ inducida por la hiperpotasemia^{22,23}. La evidencia indirecta que apoya esta hipótesis, en un estudio anterior de aporte de K^+ , fue la observación de que la interrupción del aporte de K^+ conducía a una retención transitoria que podría reflejar el tiempo necesario para que la actividad Na^+-K^+ ATPasa retornase a niveles normales¹⁴.

El mejor ejemplo clínico de adaptación de K^+ es el fracaso renal crónico. En este trastorno, la combinación del aporte continuo de K^+ y el menor número de nefronas funcionantes requiere un aumento de excreción de K^+ por nefrona^{25, 26}. Esta respuesta permite mantener una relativa normocalemia incluso en fallos renales avanzados, siempre y cuando el aporte no sean excesivo, la producción de orina y por tanto el flujo distal sean los adecuados, y la secreción de aldosterona pueda ser apropiadamente elevada^{27,28}.

Estudios en animales de experimentación con fallo renal han demostrado que la actividad de la bomba Na^+-K^+ ATPasa en la nefrona distal está elevada, una *correlación previsible de secreción de K^+ incrementada por nefrona*²⁹. Esta elevación de la actividad de la bomba se ve sólo cuando el aporte de K^+ es normal y no cuando está restringido proporcionalmente a la caída de GFR, una situación en la que no se requiere un incremento de K^+ por nefrona²⁹. Este hallazgo sugiere que la elevación de la actividad de Na^+-K^+ ATPasa es apropiada y específica, y no inducida casualmente por insuficiencia renal.

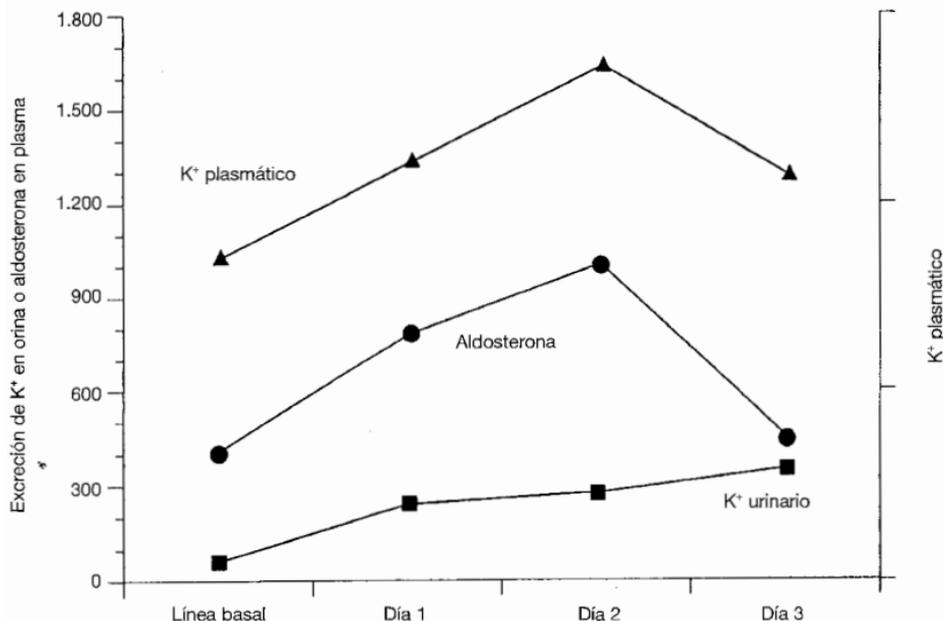


Figura 28-1. La respuesta al incremento del aporte de K^+ a 400 meq/día en sujetos normales. La excreción urinaria de K^+ se eleva a estos niveles en dos días y luego se mantiene. La elevación de la concentración plasmática de K^+ y de aldosterona conducen inicialmente esta respuesta. Al cabo de 20 días la eficacia de excreción de K^+ ha aumentado, resultando una menor elevación de la concentración plasmática de K^+ (4,2 meq/L) y la normalización de las concentraciones plasmáticas de aldosterona. (Adaptado de Rabelink TJ, Koornans HA, Hené RJ, Dorhut Mees EJ, *Kidney Int* 38:942, 1990. Reproducido con permiso de *Kidney International*.)

La adaptación de K^+ en el fracaso renal se asocia asimismo con incrementos de la actividad Na^+-K^+ ATPasa y de la secreción de K^+ en el colon inducidos por la aldosterona³⁰. Esta respuesta tiene relevancia fisiológica en pacientes con fracaso renal terminal en diálisis crónica en los que las pérdidas fecales incrementadas pueden suponer la excreción de hasta el 30% al 50% del aporte de K^+ ³¹.

ETIOLOGÍA

El potasio entra en el cuerpo por el aporte oral o infusión intravenosa, es almacenado en las células y luego excretado principalmente por la orina. Así, un trastorno en uno o varios de estos procesos puede conducir a la hiperpotasemia (Tabla 28-1). Sin embargo, hay que resaltar que la *hiperpotasemia crónica está siempre asociada con dificultad en la excreción urinaria de K^+* (debido principalmente a hipoaldosteronismo o flujo distal disminuido), dado que la concentración plasmática de K^+ no persistiría si la capacidad de excreción estuviera conservada (Fig. 28-1).

Esta sección revisará las principales causas de la hiperpotasemia, algunas de ellas relacionadas con la medicación^{32,33}, así como el diagnóstico y el tratamiento de trastornos específicos. Los principios generales de aproximación al paciente hiperpotasémico serán tratados por separado más adelante en este Capítulo.

Incremento del aporte

En sujetos normales, una carga aguda de K^+ produce una elevación dosis dependiente en la concentración plasmática de K^+ ¹. Por ejemplo, 135 a 160 meq de K^+ oral pueden elevar transitoriamente la concentración plasmática de K^+ en 2,5 meq/L a 3,5 meq/L, cambio que generalmente es bien tolerado⁷. Sin embargo, ingiriendo más de 160 meq puede producirse un incremento fatal de la concentración plasmática de K^+ por encima de 8,0 meq/L incluso en pacientes con función renal normal³⁴.

En las infusiones intravenosas rápidas o en niños, debido a su pequeño tamaño, es más probable que aparezcan hiperpotasemias graves. En niños se han descrito hiperpotasemias severas e incluso parada cardíaca tras la administración de bolos intravenosos de penicilina potásica³⁵, la ingestión accidental de un sucedáneo salino con KCl ³⁶, o el uso de sangre almacenada en exanguinotransfusiones³⁷. El potasio se libera gradualmente de las células rojas de la sangre almacenada aumentando la concentración extra-

Tabla 28-1. Etiología de la hipercalemia

Aporte aumentado^a

- A. Oral
- B. Intravenoso

Movimiento de las células al líquido extracelular

- A. Seudohiperpotasemia^a
- B. Acidosis metabólica
- C. Déficit de insulina e hiperosmolalidad en diabetes mellitus mal controlada^a; también hiperosmolalidad aguda debida a hipernatremia o por la administración de manitol hipertónico
- D. Catabolismo tisular^a
- E. Bloqueo β -adrenérgico
- F. Ejercicio severo
- G. Sobredosis de digitálicos
- H. Parálisis periódica, forma hiperpotasémica
- I. Cirugía cardíaca
- J. Succinilcolina
- K. Arginina

Descenso de la excreción urinaria

- A. Fallo renal
- B. Depleción del volumen efectivo circulante^a
- C. Hipoaldosteronismo^a (véase Tabla 28-2)
- D. Acidosis tubular renal tipo 1, forma hiperpotasémica
- E. Defecto secreción selectivo de K

^a Causas más comunes.

celular de K^+ , que a los 21 días puede alcanzar los 30 meq/L en sangre entera y 90 meq/L en concentrados de hemáties^{38,39}. El riesgo de sobrecargas de K^+ puede minimizarse seleccionando sólo concentrados de sangre de menos de 5 días previos a la transfusión y lavando cualquier unidad de sangre inmediatamente antes de la infusión para remover el potasio extracelular.

La hiperpotasemia es más frecuente cuando se administra potasio a pacientes con cualquiera de las causas de dificultad en la excreción de K^+ referidas en la Tabla 28-1. En esta situación, una carga de K^+ habitualmente bien tolerada puede conducir a una elevación sustancial en la concentración plasmática de K^+ . Además del aporte alimentario hay otras fuentes como son los suplementos de K^+ , los sustitutos salinos^{40,41}, las sopas hiponatrémicas⁴² y la arcilla roja (la ingestión de arcilla es relativamente frecuente en ciertas áreas rurales en el sudeste de Estados Unidos)⁴³.

Movimiento de las células al líquido extracelular

El transporte transcelular de K^+ fuera de las células es una causa relativamente frecuente de hiperpotasemia (Tabla 28-1). En estos trastornos, la elevación de K^+ es demasiado rápida para ser corregida con la excreción urinaria del exceso de K^+ .

Seudohiperpotasemia. La pseudohiperpotasemia represente aquel conjunto de condiciones en las que la elevación de la concentración medida de K^+ es debida a la salida de K^+ fuera de la célula *durante o después* de la extracción de la muestra de sangre. La causa principal de éste problema es el trauma mecánico durante la venopunción, con la consiguiente liberación de K^+ de las células rojas. El suero tendrá una tinción rojiza dado que en esta situación se libera también hemoglobina. La repetida acción de abrir y cerrar la mano después de aplicar el torniquete (intentando hacer más aparentes las venas) puede contribuir a elevar artificialmente la concentración plasmática de K^+ de incluso 1 a 2 meq/L, al igual que el ejercicio causa liberación de K^+ de las células (véase «Ejercicio severo» más adelante)⁴⁴.

Otra causa de pseudohiperpotasemia resulta de la medición del suero (líquido extracelular separado de las células rojas después de que haya coagulado) en vez de la concentración plasmática de K^+ . En sujetos normales, una pequeña cantidad de K^+ sale de las células blancas y plaquetas durante la coagulación. Consecuentemente, la concentración sérica de K^+ medida excede el verdadero nivel plasmático en 0,1 hasta 0,5 meq/L, diferencia clínicamente sin importancia^{45,46}. Sin embargo, puede liberarse bastante más K^+ en pacientes con marcada leucocitosis o trombocitosis (recuento celular o de plaquetas mayor de 100.000/mm³ o de 400.000/mm³, respectivamente). En estas condiciones puede haber una elevación falsa en la concentración sérica de K^+ de hasta 9 meq/L⁴⁶⁻⁴⁹. En la trombocitosis, por ejemplo, la concentración sérica de K^+ se eleva aproximadamente 0,15 meq/L por cada 100.000/mm³ de aumento en el recuento plaquetario⁴⁶.

Ha sido descrita una rara circunstancia familiar en la que el K^+ se filtra hacia fuera de células rojas anormalmente permeables^{50,51}. Una verdadera hiperpotasemia no ocurre in vivo, ya que el exceso de K^+ es excretado por la orina. La pseudohiperpotasemia familiar

se localiza en el mismo *locus* del gen como la xerocitosis hereditaria, un trastorno genético caracterizado por la presencia de eritrocitos periféricos hiperocrómicos por una marcada deshidratación celular; el producto genético no ha sido identificado⁵².

La presencia de pseudohiperpotasemia debería sospecharse cuando no haya aparente causa para la elevación plasmática de K^+ , y cuando no hay cambios en la fuerza muscular o en el ECG dado que la verdadera concentración es normal. Una venopunción cautelosa para evitar hemólisis y una medición de la concentración plasmática de K^+ (no del suero), habitualmente establecen el diagnóstico correcto. La centrifugación rápida para separar las células rojas del plasma puede prevenir la filtración *in vitro* de K^+ en los trastornos familiares.

Acidosis metabólica. La acidosis metabólica (cuando no se trata de acidosis orgánicas como la acidosis láctica o la cetoacidosis) producen la salida de K^+ fuera de las células (véase pág. 379); este transporte transcelular es obligado por la necesidad de mantener la electroneutralidad, dado que parte del exceso de iones de H^+ es tamponada intracelularmente⁵³. La elevación plasmática de la concentración de K^+ es variable desde 0,2 hasta 1,7 meq/L por cada descenso de unidad del pH arterial⁵³.

El efecto neto depende tanto de la severidad de la acidemia como del estado del balance de K^+ . Los pacientes con una marcada acidemia y depósitos relativamente normales de K^+ pueden volverse hiperpotasémicos. En comparación, la concentración plasmática de K^+ puede ser normal o reducida si hay depleción concurrente de K^+ secundario, por ejemplo, a diarrea o a acidosis tubular renal^{54,55}. Debería apreciarse, sin embargo, que la concentración plasmática de K^+ es en esta situación *más alta de lo que debería* (en relación con los depósitos corporales de K^+) y la corrección de la acidemia conducirá a hipopotasemia, a menos que se administren también suplementos de K^+ .

Déficit de insulina e hiperglucemia. La hiperpotasemia secundaria al movimiento de K^+ fuera de las células es un hallazgo común en pacientes con cetoacidosis diabética o hiperglucemia no cetósica, aunque los depósitos corporales de K^+ estén casi invariablemente depleccionados (véase Cap. 25)^{56,57}. El déficit de insulina (y probablemente la acidemia no⁵³) puede contribuir a esta respuesta, ya que la insulina promueve habitualmente la entrada a las células⁵⁸. Aun así, la asociación de hiperglucemia e hiperosmolaridad parece desempeñar un papel más importante^{1,59,60}. Esto se puede ilustrar con la respuesta a la administración de glucosa (Fig. 28-2). En sujetos normales, la liberación de insulina resultante minimiza la elevación de la concentración plasmática de glucosa y produce un leve grado de hipopotasemia. En comparación, no hay incremento en la secreción de insulina en diabéticos insulino dependientes, obteniéndose hiperglucemia e hiperpotasemia.

La elevación de la osmolaridad plasmática en esta situación atrae agua y K^+ fuera de las células^{61,62}. Dos factores contribuyen a esta respuesta: en primer lugar, la pérdida de agua eleva la concentración de K^+ en las células y de esta forma favorece el gradiente para una salida pasiva por los *canales de K^+* en la membrana celular. En segundo lugar, las fuerzas de fricción entre el disolvente (agua) y el soluto puede conducir a la salida de K^+ junto al agua por los *canales de agua* en la membrana celular. Este fenómeno de arrastre del disolvente es independiente del gradiente de difusión electroquímico de K^+ .

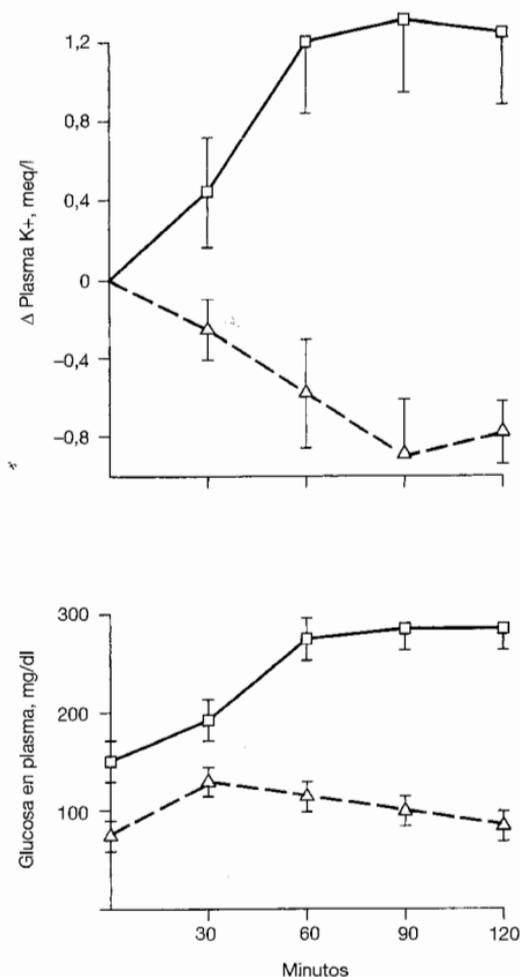


Figura 28-2. Efecto de la infusión de glucosa sobre la concentración plasmática de K^+ y de glucosa en sujetos normales (triángulos) y en diabéticos (cuadrados). La concentración plasmática disminuye en pacientes normales por la liberación de insulina, pero aumenta en los diabéticos por el desarrollo de hiperglucemia e hiperosmolalidad. (De Nicolis GL, Kahn T, Sanchez A, Gabrilove JL, Arch Intern Med 141:49, 1981. Copyright, 1981, American Medical Association.)

(Una translocación similar de K^+ puede producirse cuando la hipernatremia o la administración de manitol hipertónico inducen una hiperosmolalidad aguda^{62,63}.)

Aunque la hiperpotasemia es una presentación común en la diabetes mal controlada, la severidad de este problema se limita a las pérdidas de K^+ renales y gastrointestinales concurrentes^{56,57}. En comparación, la hiperpotasemia fatal (con concentraciones plasmáticas que exceden los 8 meq/L a 9 meq/L) puede producirse por hiperglucemia en pacientes en diálisis, los cuales tienen menor probabilidad de pérdidas de K^+ por no tener una diuresis osmótica de glucosa⁶⁴.

Otros muchos factores pueden favorecer el desarrollo de hiperpotasemia en pacientes diabéticos, incluso en aquellos bien controlados. Esto incluye el fallo renal por la nefropatía diabética, hipoadosteronismo hiporreninémico (véase más adelante) y descenso de la acti-

vidad simpática por la neuropatía autonómica diabética, o bien por el uso de bloqueantes β -adrenérgicos para el tratamiento de la hipertensión.

El déficit de insulina también puede contribuir a la elevación de la concentración plasmática tras la administración de somatostatina, que está disponible para uso clínico en presentación intravenosa. La elevación de la concentración plasmática de K^+ promedia 0,6 meq/L en sujetos normales⁵⁸, pero puede alcanzar 1,5 meq/L en pacientes con enfermedad renal terminal que ya pueden estar hiperpotasémicos antes de la infusión⁶⁵. En esta situación puede producirse una hiperpotasemia potencialmente seria.

Catabolismo tisular. Cuando la proporción de destrucción tisular está aumentada, pueden liberarse grandes cantidades de K^+ al líquido extracelular; puede haber hiperpotasemia particularmente si hay insuficiencia renal. Ejemplos clínicos de hipercatabolismo incluyen el trauma⁶⁶, la administración de agentes citotóxicos a pacientes con linfomas malignos, las leucemias y ocasionalmente los tumores sólidos (como el denominado síndrome de lisis tumoral)^{67,68}; hemólisis masiva o la condición hallada en pacientes clínicamente muertos tras una hipotermia severa accidental⁷⁰. En esta última situación, una marcada necrosis tisular irreversible puede resultar en concentraciones plasmáticas de K^+ por encima de 10 meq/L a 20 meq/L. Dado que las proteínas (metabolizadas en parte a urea), fosfatos y ácidos nucleicos (metabolizados a ácido úrico) también son liberados desde las células en estados catabólicos, hallamos normalmente incrementos de urea nitrogenada en la sangre, fosfatos plasmáticos y concentraciones de ácido úrico.

Bloqueantes β -adrenérgicos. Los bloqueantes β -adrenérgicos interfieren con la acción β -adrenérgica que favorece la entrada de K^+ a las células (véase Fig.12-2)^{71,73}. En muchas ocasiones, este efecto está asociado con una mínima elevación de la concentración plasmática de K^+ de menos de 0,5 meq/L², ya que el exceso de K^+ puede ser excretado por la orina. Una verdadera hiperpotasemia es rara⁷⁴ a menos que se asocie con algún problema sobreimpuesto como una carga marcada de K^+ , ejercicio severo, hipoadosteronismo, estadios finales de fallo renal o cirugía cardiaca (véase más adelante)^{73,75-78}. Un bloqueante β_1 -adrenérgico selectivo es más seguro en estas situaciones⁷⁹.

Ejercicio severo. El potasio es liberado normalmente de las células musculares durante el ejercicio. Esta respuesta puede reflejar en parte un retraso entre la salida de K^+ durante la despolarización y su consiguiente recaptación por la bomba $Na^+-K^+ATPasa$ ^{2,4}. Con el ejercicio severo puede sin embargo cobrar importancia un factor adicional. Las células musculares tienen canales de K^+ ATP-dependientes que se inhiben con ATP. De esta forma una reducción en los niveles de ATP con ejercicio marcado puede abrir más canales y de esta manera promover la liberación de K^+ desde las células⁸⁰.

El movimiento de K^+ fuera de las células durante el ejercicio tiene una función fisiológica. La elevación local de la concentración plasmática de K^+ tiene un efecto vasodilatador que contribuye a favorecer el flujo sanguíneo (y consiguientemente el transporte de energía) al músculo en ejercicio^{80,81}.

La elevación de la concentración plasmática *sistémica* de K^+ es menos pronunciada que el incremento local y está directamente relacionada con el grado de ejercicio: 0,3 meq/L a 0,4 meq/L al andar despacio⁸², 0,7 meq/L a 1,2 meq/L con el ejercicio modera-

do (que incluye ejercicio aeróbico prolongado, como correr una maratón)^{73,75,83,84*}, y hasta 2,0 meq/L con posibles alteraciones electrocardiográficas tras el ejercicio severo hasta la extenuación, que frecuentemente se acompaña de acidosis láctica^{76,85,86}. Estos cambios son reversibles tras varios minutos de descanso y pueden asociarse con una leve hipopotasemia de rebote de 0,4 meq/L a 0,5 meq/L por debajo del nivel basal^{83,86}.

La ejercitación física previa atenúa la hiperpotasemia inducida por el ejercicio⁸⁷. La ejercitación favorece la actividad Na⁺-K⁺ATPasa celular, una adaptación que puede ser la responsable de una menor liberación de K⁺ durante el ejercicio agudo^{4,87}.

Aunque la elevación de la concentración plasmática de K⁺ generalmente se tolera bien, la hiperpotasemia puede ser en parte responsable de algunos casos de muerte súbita que ocurren durante el ejercicio⁸⁸. Esto puede ocurrir con más probabilidad si hay alguna anomalía adicional en el manejo del K⁺ como la rabdomiólisis durante una carrera de maratón⁸⁹. La concentración plasmática de K⁺ puede alcanzar 8,0 meq/L con el ejercicio severo en pacientes que toman bloqueantes β-adrenérgicos⁷⁶. Adicionalmente al efecto de la hiperpotasemia, la hipocalcemia leve postejercicio puede ser arritmogénica, particularmente en pacientes con una enfermedad coronaria subyacente⁸⁵.

Sobredosis digitálica. La bomba de Na⁺-K⁺ATPasa en la membrana celular se inhibe de forma dosis dependiente por los digitálicos⁹⁰. De esta manera la administración de digitálicos tiende a incrementar la concentración plasmática de K⁺ como resultado de la liberación de K⁺ desde las células. Cuando se usan los digitálicos en dosis terapéuticas este efecto es relativamente pequeño aunque pueda existir alguna dificultad en la capacidad de manejar grandes cargas de K⁺⁹¹. No obstante tras la ingestión de cantidades masivas de digitálicos por un intento de suicidio se provocó hiperpotasemia severa (concentraciones plasmáticas de K⁺ de hasta 13 meq/L)^{92,93}.

Parálisis periódica hiperpotasémica. La variante hiperpotasémica de la parálisis periódica es un trastorno familiar con herencia autosómica dominante que se caracteriza por ataques de debilidad o parálisis muscular^{94,96}. La mayoría de los pacientes con este trastorno también tienen síntomas miotónicos, sobre todo con el frío. Los episodios se desencadenan con el descanso tras el ejercicio o la ingestión de K⁺; se asocian con la elevación de la concentración plasmática de K⁺ secundario, bien a la liberación de K⁺ de las células o a la incapacidad de entrar en las células después de la ingestión de K⁺⁹⁴⁻⁹⁷. El grado de hiperpotasemia es frecuentemente leve (menor de 5,5 meq/L), aunque la concentración plasmática de K⁺ puede exceder los 7 meq/L en algunos pacientes⁹⁵. Los ataques se asocian también con la caída de la concentración plasmática de Na⁺ y la elevación de la concentración de proteínas plasmáticas; estos hallazgos sugieren que el Na⁺ y el agua entran en la célula mientras el K⁺ la abandona⁹⁷.

El trastorno primario de esta condición en al menos algunas familias es aparentemente una mutación puntual en el gen del canal de Na⁺ de la célula del músculo esquelético^{96,98,99}. Esto se asocia con corrientes sostenidas de N⁺¹⁰⁰, y la actividad de este canal puede ser incrementada por una leve elevación de la concentración plasmática de

* Un efecto similar puede ser causado por apretar repetidas veces el puño durante la extracción de sangre⁴⁴. Esto es un artefacto de la extracción de sangre limitado al antebrazo.

K^+ ⁹⁹. La entrada resultante de Na^+ al interior de la célula despolariza la membrana celular y de esta forma favorece la difusión extracelular del K^+ (Ya que la concentración en la célula es mucho más alta que en el líquido extracelular).

El diagnóstico de parálisis periódica se debería sospechar por una historia personal y familiar de episodios *recurrentes* de debilidad muscular y elevación de la concentración plasmática de K^+ durante la crisis. Al contrario que en la parálisis periódica hipopotasémica, en la cual la debilidad muscular puede ser intensa y durar al menos 48 horas, en la forma hiperpotasémica son habitualmente leves y de una duración inferior a 1-2 horas⁹⁴. El diagnóstico puede ser confirmado con la provocación de debilidad muscular e hiperpotasémica tras pequeños aportes orales de K^+ (0,5 a 1,0 meq/kg)⁹⁴⁻⁹⁷.

El tratamiento está dirigido a corregir la hiperpotasemia e intentar prevenir futuros ataques. El albuterol, un bloqueante β -adrenérgico utilizado para el tratamiento de la broncoconstricción puede ser especialmente efectivo para revertir los síntomas agudos al introducir K^+ dentro de las células¹⁰¹. Las modalidades de tratamiento crónico incluyen limitar el ejercicio (si esto precipita los ataques), la ingestión de una dieta baja en K^+ y alta en carbohidratos (los carbohidratos favorecen la entrada de K^+ en las células mediante un incremento en la secreción de insulina), e inducir una leve deplección de K^+ con un diurético tiacídico o mineralocorticoide (como la fludrocortisona)⁹⁴. La asociación de acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, también puede ser beneficiosa, quizá al incrementar la excreción urinaria (véase Cap.15)^{94,102}.

Cirugía cardiaca. Los pacientes con un *bypass* coronario pueden desarrollar una leve elevación en la concentración plasmática de K^+ al restablecerse el flujo normal¹⁰³, especialmente si han estado en tratamiento con bloqueantes β -adrenérgicos⁷⁸. Dos factores contribuyen a este problema: (1) lavado de zonas isquémicas que estaban hipoperfundidas durante el *bypass* y (2) recalentamiento (dado que la cirugía se realiza bajo condiciones hipotérmicas). La hipotermia inducida hace entrar al K^+ al interior de las células por un mecanismo desconocido^{104,105}; la reversión de este efecto por recalentamiento puede asociarse con una sobredosis hiperpotasémica, especialmente si se ha administrado K^+ durante el periodo de hipotermia¹⁰⁴.

Succinilcolina. La succinilcolina es un relajante muscular utilizado en anestesia general. Actúa despolarizando la membrana celular reduciendo la magnitud del potencial de membrana de reposo. Al hacerse el interior de la célula más electronegativo, favorece el movimiento de iones de K^+ cargados positivamente fuera de la célula hacia el líquido extracelular. En sujetos normales el resultado es un pequeño aumento de la concentración plasmática de K^+ de 0,5 meq/L o menos¹⁰⁶. No obstante, en pacientes con quemaduras, traumatismos extensos, tétanos o enfermedades neuromusculares la succinilcolina puede provocar un aumento en la concentración plasmática de hasta 6 meq/L, lo que podría conducir a arritmias cardíacas e incluso parada cardíaca^{106,107}. Aunque no queda claro qué pacientes tienen un riesgo aumentado, el incremento de la concentración plasmática de K^+ (que se produce habitualmente en 5 minutos aproximadamente) puede minimizarse con la administración previa de tubocurarina¹⁰⁶.

Arginina. El clorhídrico de arginina es en parte metabolizado a ácido clorhídrico y ha sido utilizado en el tratamiento de la alcalosis metabólica refractaria. Una marcada hiper-

potasemia es una complicación potencial con esta droga y es presumiblemente por la salida de K^+ fuera de las células al tiempo que la arginina catiónica penetra en las mismas^{108,109}. Este efecto puede estar aumentado en pacientes con infección por VIH¹¹⁰.

Disminución de la excreción urinaria

La excreción de K^+ es habitualmente tan efectiva que incluso un aumento crónico en el aporte de K^+ no producirá hiperpotasemia en sujetos normales (Fig. 28-1)¹⁴. Así, para que persista la hiperpotasemia tiene que disminuir la capacidad de excreción urinaria de K^+ . Hay tres causas principales de este problema: fallo renal, depleción de volumen circulante efectivo e hipoaldosteronismo.

Fallo renal. Como se ha descrito previamente, el balance de K^+ se mantiene en el fallo renal incrementando la excreción por nefrona^{25-27,111}. Esta adaptación, que está en parte mediada por la aldosterona y por el aumento de la actividad Na^+-K^+ ATPasa^{28,29}, es efectiva mientras la excreción de orina sea la adecuada. No obstante, en cuanto se desarrolla oliguria, la capacidad para excretar K^+ cae principalmente como resultado del descenso del flujo a las áreas de secreción distal^{27,112}. En esta situación, algo del K^+ procedente del aporte dietético puede retenerse, con la consiguiente elevación persistente de la concentración plasmática de K^+ ¹¹³.

Cuando un paciente no oligúrico desarrolla hiperpotasemia suele haber algún otro factor sobreañadido, como el daño tisular aumentado, el hipoaldosteronismo (véase más adelante) o incremento del aporte de K^+ . Como ejemplo, los pacientes con fallo renal que están en equilibrio con una dieta regular pueden tener una elevación exagerada en la concentración plasmática de K^+ tras un aporte de K^+ ^{7,21,27,114}. A pesar de una tasa absoluta de excreción de K^+ baja en esta situación, la tasa por FGR (un índice de la excreción de K^+ por nefrona funcional) es similar a la que existe en sujetos normales a los que se les ha administrado K^+ ²⁶. Este hallazgo sugiere que la retención de K^+ en el fallo renal es debida a *la existencia de escaso número de nefronas, y no a un defecto selectivo en la secreción de K^+* ^{27,114}.

Además de una caliuressis disminuida, la entrada de K^+ en las células está asimismo dificultada en el fallo renal^{113,115}. Esto se manifiesta por una baja concentración de K^+ intracelular en estado basal (a pesar de niveles normales o elevados de K^+ plasmático)¹¹⁶ y una captación celular de K^+ disminuida tras un aporte de K^+ (Fig. 28-3)^{117,118,119}. El descenso de la actividad Na^+-K^+ ATPasa (debido presumiblemente a la retención de toxinas urémicas que dificultan la transcripción de ARNm a la isoforma α_1 de la bomba Na^+-K^+ ATPasa en el músculo esquelético)^{120*} y posiblemente la acidosis metabólica^{53,54} son los principales responsables de la alteración de la distribución de K^+ en esta situación.

En el fallo renal está también presente la resistencia insulínica, pero este defecto queda limitado a una respuesta hipoglucémica. La capacidad de la insulina para promo-

* Una excepción a la reducción generalizada de la actividad Na^+-K^+ ATPasa en la uremia se produce en los túbulos colectores renales de la corteza. La actividad Na^+-K^+ ATPasa está incrementada y favorecida en éstas células por la necesidad de aumentar la secreción de K^+ por nefrona²⁹.

ver la entrada de K^+ al interior de las células, parece estar conservada y por tanto, no contribuye a la tendencia a la hiperpotasemia^{121,122}.

No obstante, existe una alteración en la relación entre el metabolismo de carbohidratos y K^+ en el fallo renal avanzado, dado que el ayuno puede conducir a una elevación moderada de la concentración plasmática de K^+ (un promedio de 1 meq/L tras 36 h) en pacientes que requieren diálisis de mantenimiento^{123,124}. El descenso de la liberación de insulina inducido por el ayuno parece tener un papel primordial, dado que al administrar insulina más glucosa o en menor grado, sólo glucosa, previene o revierte la hiperpotasemia^{119,121}. Por otro lado el grado de hiperpotasemia tras un aporte de K^+ es minimizado por un aporte simultáneo de glucosa que estimula la secreción endógena de insulina¹¹⁹.

Depleción del volumen circulante efectivo. La depleción del volumen efectivo circulante puede deberse a la pérdida corporal de líquidos, secuestro al espacio extravascular o disminución de la perfusión tisular en el fallo cardiaco o en la cirrosis (véase Cap. 8). La depleción de K^+ se presenta con frecuencia en éstos trastornos como resultado una pérdida de líquidos que contienen K^+ , bien de forma primaria o secundariamente al uso de diuréticos en el fallo cardiaco.

La capacidad para manejar aportes de K^+ está dificultada en la hipovolemia, lo cual puede conducir a una elevación en la concentración plasmática de K^+ en algunos pacientes. A este problema contribuye una disminución en la excreción urinaria y quizá la entrada de K^+ en las células^{125,126}. La depleción de volumen puede estar asociada tanto a una tasa de filtración glomerular baja como al aumento de la reabsorción proximal de Na^+ y agua. El efecto neto es frecuentemente un descenso marcado en el transporte distal del líquido, de este modo disminuye la secreción de K^+ a pesar de la hipovolemia inducida por el hipoaldosteronismo secundario. El motivo por el que la entrada del exceso de K^+ está dificultada en ésta situación, no está bien aclarado¹⁷.

Un ejemplo clínico del efecto de la depleción de volumen se demuestra en el fallo renal. La incapacidad de retención máxima de Na^+ , es uno de los cambios que puede producirse en ésta situación^{127,128}. En la mayoría de los pacientes con una dieta equilibrada, la pérdida obligada de Na^+ , es relativamente pequeña y sin importancia clínica¹²⁸, pero la volemia disminuirá si el aporte se reduce o las pérdidas extrarrenales están aumentadas. El resultado será una caída de la perfusión renal que conducirá a una disminución en la excreción de potasio y secundariamente a hipopotasemia¹²⁹.

Una secuencia similar se observa en el fallo cardiaco congestivo severo, el cual conlleva una reducción de la perfusión renal. En esta situación puede observarse hiperpotasemia con riesgo para la vida, especialmente en pacientes que toman suplementos de KCl ¹³⁰. La administración rutinaria de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también contribuye a la tendencia a la hiperpotasemia, dificultando la síntesis de angiotensina II y provocando con ello una disminución de aldosterona¹³¹. Algo parecido puede ocurrir en pacientes con función renal relativamente normal, como se muestra en el siguiente caso.

Caso clínico 28-1. Una mujer de 63 años de edad con diarrea de 4 ó 5 días de evolución y pérdida de 3 kg de peso, refiere una disminución marcada de la diu-

resis e ingestión casi exclusiva de líquidos (sobre todo zumo de naranja) y frutas. La exploración física muestra hipotensión postural y disminución de la turgencia cutánea. Los datos de laboratorio son los siguientes:

| | | | |
|-------------------------------|-------------|-----------------------------|--------------|
| [Na ⁺] plasmático | = 130 meq/L | BUN | = 31 mg/dl |
| [K ⁺] | = 6,7 meq/L | [Creatinina] | = 1,2 meq/dl |
| [Cl ⁻] | = 98 meq/L | [Na ⁺] urinario | = 12 meq/L |
| [HCO ₃] | = 21 meq/L | [K ⁺] | = 62 meq/L |

Comentario. La historia, los hallazgos de la exploración, y la baja concentración urinaria de Na⁺ son indicativos de la depleción de la volemia. Aun así, la concentración de K⁺ en la orina parece ser apropiadamente elevada, es como si el volumen de orina fuera inferior a 500 ml/día y por lo tanto la excreción de K⁺ diaria inferior a 30 meq. La combinación de la excreción urinaria disminuida y el alto aporte relativo de K⁺ (zumo de naranja y frutas) es la responsable de la hipopotasemia.

Hipoaldosteronismo. El hipoaldosteronismo puede ser inducido por varios factores que interfieren con la producción o la acción de la aldosterona (Tabla 28-2). Las causas más frecuentes son hipoaldosteronismo hiporreninémico y diuréticos ahorradores de K⁺ en adultos, y deficiencias de enzimas adrenales (particularmente de 21-hidroxilasa) en niños. La insuficiencia adrenal quizá debida a citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare* o el propio VIH, es también un hallazgo descrito en pacientes con sida, aunque la administración de altas dosis de trimetoprim para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* puede contribuir asimismo al incremento de la concentración plasmática de K⁺ en estos pacientes (véase más adelante).

Tabla 28-2. Causas de hipoaldosteronismo

Hipoaldosteronismo hiporreninémico con insuficiencia renal de ligera a moderada

A. AINE con la posible excepción del sulindac

B. IECA

C. Ciclosporina

D. Sida

E. Hipervolemia en pacientes en diálisis crónica

Disminución primaria en la síntesis adrenal

A. Niveles bajos de cortisol

1. Insuficiencia adrenal primaria

2. Hiperplasia adrenal congénita, déficit primario de 21-hidroxilasa

B. Niveles normales de cortisol

1. Heparina

2. Hipoaldosteronismo aislado

3. Adenoma adrenal intervenido

Resistencia aldosterónica

A. Diuréticos ahorradores de K⁺ (incluyendo dosis altas de trimetoprim en pacientes con sida)

B. Ciclosporina

C. Pseudohipoaldosteronismo

Además de la hiperpotasemia, las pérdidas de Na^+ en grados variables y de acidosis metabólica, están presentes en el hipoaldosteronismo, ya que la aldosterona promueve normalmente la reabsorción de Na^+ y H^+ al igual que la secreción de K^+ (véase Cap. 19)¹³⁴⁻¹³⁶. La acidosis metabólica (denominada acidosis tubular renal tipo 4), (véase Cap. 19), es también debida en parte a la hiperpotasemia, como se evidencia por la corrección de la acidosis cuando la concentración plasmática de K^+ se normaliza^{137,138}. Este efecto de la hiperpotasemia puede ser debido en parte a una acción de intercambio transcelular; en cuanto una parte del exceso de K^+ penetra en las células (a través de los canales de K^+ en la membrana celular) la neutralidad eléctrica se mantiene en parte por la entrada de H^+ a las células (quizá mediante intercambio de Na^+)^{139,140}. La *alcalosis intracelular* resultante debe reducir entonces la reabsorción de HCO_3^- (véase Fig. 11-14) y la secreción de NH_4^+ por la célula del túbulo renal^{138,139,141}. Como resultado debe existir una reducción en la excreción neta de ácido, y de esta forma se consigue una retención de parte del aporte diario de ácido y la consiguiente aparición de acidosis metabólica.

La mayoría de la producción de NH_4^+ ocurre en el túbulo proximal. Si la disminución de la producción fuera el problema primario, la reducción de la excreción de NH_4^+ inducida por la hiperpotasemia debería ser un suceso proximal. En un experimento realizado se observó que lo que sugería la hiperpotasemia disminuía la excreción de NH_4^+ pero no su transporte fuera del túbulo proximal, la implicación de segmentos más distales¹⁴². Una posibilidad es que la concentración incrementada de K^+ del fluido en la luz inhiba competitivamente la unión de NH_4^+ al lugar de K^+ en el transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ en la parte gruesa del asa de Henle (véase Fig. 4-2). Como resultado, la reabsorción de asa de NH_4^+ y su consiguiente reciclaje medular estaría dificultado y de esta forma reducida su eficacia.

Hipoaldosteronismo hiporreninémico. En la ausencia de una causa evidente (fallo renal, suplementos de K^+ , diuréticos ahorradores de K^+ , IECA) el síndrome de hipoaldosteronismo hiporreninémico parece ser el responsable del 50 % al 75 % de casos de hiperpotasemia inicialmente inexplicable en adultos^{134,144}. Este trastorno tiene las siguientes características^{134,145}:

- La mayoría de los pacientes tienen insuficiencia renal de leve a moderada con aclaramiento de creatinina de 20 a 75 ml/min.
- Aproximadamente el 50 % tienen diabetes mellitus, con nefritis intersticial crónica responsable de la mayoría de los casos restantes.
- Alrededor del 85 % tiene una actividad plasmática de renina reducida.
- Los pacientes presentan típicamente una hiperpotasemia asintomática.

En esta situación el hipoaldosteronismo parece ser multifactorial^{134,145}. Los niveles bajos de renina pueden contribuir claramente, ya que la angiotensina II es junto con el K^+ el mayor estímulo fisiológico de la secreción de la aldosterona. Por otro lado, varias observaciones sugieren que puede existir también un defecto *intra-adrenal*. Esto incluye una actividad plasmática de renina normal en algunos pacientes^{134,146}, incapacidad de la angiotensina II de estimular la secreción de aldosterona tras ser infundida^{147,148} y la demostración de producción normal de aldosterona directamente estimulada por la elevación de la concentración plasmática de K^+ en pacientes nefrectomizados (que no tienen renina)¹⁴⁹.

Estudios en animales diabéticos han demostrado una respuesta celular de la zona glomerular dificultada a angiotensina II debida a un defecto posreceptor¹⁵⁰. No se conoce el mecanismo de acción, pero parece ser relativamente específico, ya que el incremento en la liberación de aldosterona tras ACTH no disminuye.

La presencia de *insuficiencia renal* es también un importante factor de propensión a la hiperpotasemia. Aunque el descenso de la liberación de aldosterona dificulta la excreción urinaria de K⁺, los pacientes con función renal normal lo pueden compensar porque pequeñas elevaciones de la concentración plasmática de K⁺ aumentan directamente la secreción distal de K⁺ (véase Fig. 12-10)⁹. En la diabetes mellitus, por ejemplo, el hipoaldosteronismo puede aparecer relativamente pronto, pero la hiperpotasemia no se aprecia hasta que se suma la insuficiencia renal^{148,151,152}.

No se conoce en su totalidad cómo ocurren estos efectos renales y adrenales. Una posibilidad es que pueda estar implicado un defecto en la producción de prostaglandinas¹⁵³, ya que promueven la secreción de renina (véase Cap. 2) y parecen facilitar la liberación de aldosterona mediante angiotensina II¹⁵⁴. Además, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE que inhiben la síntesis de prostaglandinas) pueden inducir hipoaldosteronismo hiporreninémico^{155,156}. La elevación de la concentración plasmática de K⁺ es variable, con un promedio de sólo 0,2 meq/L en pacientes con función renal normal, pero que ocasionalmente excede 1 meq/L cuando se añade insuficiencia renal.

Otra hipótesis sugiere que la hipervolemia asociada a enfermedad renal puede ser el desencadenante primario. La expansión de la volemia conduce a liberación aumentada de péptido natriurético atrial, una hormona que puede suprimir directamente la liberación renal de renina y la liberación adrenal de aldosterona inducida por K⁺ (véase Cap. 6)¹⁵⁸. La hiporreninemia, el hipoaldosteronismo y los niveles elevados de péptido natriurético atrial son, por ejemplo comunes en pacientes con glomerulonefritis aguda (como en la glomerulonefritis postinfecciosa), enfermedad renal crónica y en el estadio previo a la diálisis en pacientes con fallo renal terminal^{159,160}. Estos cambios pueden conducir a hiperpotasemia en pacientes seleccionados con glomerulonefritis¹⁶⁰. La eliminación del exceso de líquidos o recuperación del daño glomerular revierten estos cambios hormonales, lo que resulta en la normalización del balance de K⁺.

La expansión de volumen puede asimismo explicar en parte la propensión de los diabéticos a desarrollar éste trastorno. La alta carga de glucosa filtrada debida a la hiperglucemia, favorece directamente la reabsorción proximal de Na⁺ por el cotransportador de Na⁺-glucosa en la membrana luminal (véase pág. 90). También ha sido demostrado un defecto en la conversión del precursor de prorenina (o renina inactiva) a renina activa tanto en diabéticos^{161,162}, como en otros pacientes con enfermedad renal e hipoaldosteronismo¹⁶³. No está claro cómo se produce ésta anomalía, aunque puede estar implicado un daño directo a las células yuxttaglomerulares productoras de renina.

La diabetes también puede dificultar directamente la función adrenal, como se evidencia por la disminución de la liberación de la aldosterona en respuesta a la angiotensina II¹⁴⁸. Este defecto puede estar relacionado con la atrofia de la zona glomerular, posiblemente como resultado de la eliminación del efecto trófico normal de la insulina sobre éstas células¹⁶⁴.

Un síndrome parecido al hipoaldosteronismo hiporreninémico, puede ser observado en otras situaciones. Estas incluyen el uso de inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina (que impide la conversión de angiotensina I en angiotensina II)^{165,166*}, en síndromes de inmunodeficiencia adquirida¹⁶⁷ y la administración de ciclosporina^{168,169}. Los receptores de trasplantes renales tratados con ciclosporina tienen concentraciones plasmáticas de K^+ más altas que aquéllos tratados con prednisona y azatioprina. Además de la disminución de la liberación de aldosterona, hay también evidencia de que la ciclosporina dificulta la secreción tubular de K^+ ^{169,170}.

Estos efectos renales y extrarrenales no se conocen en su totalidad. Los estudios *in vitro* sugieren que la ciclosporina puede disminuir la actividad de la Na^+-K^+ ATPasa en las células secretoras de K^+ , en los túbulos colectores corticales y extramedulares, pero no en la mayoría de los otros segmentos de la nefrona¹⁷⁰. Tal defecto podría disminuir la acumulación de K^+ en las células del túbulo, y por tanto en la cuantía de la reserva de secreción de K^+ . Hay evidencia de que la ciclosporina impide directamente el proceso secretor inhibiendo los canales lumbales de K^+ , por lo que éste es secretado¹⁷¹. La aplicación de éstos hallazgos al desarrollo de la hiperpotasemia en los humanos es incierta.

La disminución de la secreción de aldosterona con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) puede ser debida a dos factores: concentración disminuida de angiotensina II circulante y también de la *intraadrenal*, la cual puede mediar parte o la mayoría del efecto estimulador de la hiperpotasemia^{172,173}. Como ocurre con otras causas de hipoaldosteronismo, la elevación de la concentración plasmática de K^+ tras la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, es generalmente menor de 0,5 meq/L si la función renal es normal¹⁶⁵. No obstante, la hiperpotasemia potencialmente peligrosa puede ocurrir en pacientes que tienen insuficiencia renal y una concentración plasmática de potasio en el límite superior de la normalidad o basalmente elevada, o bien en pacientes que además toman diuréticos ahorradores de K^+ o suplementos de K^+ ^{165,166}. Esta interacción se ha convertido en una mayor preocupación desde que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y la espironolactona, diurético ahorrador de potasio, se administran a muchos pacientes con fallo cardíaco porque aumentan la supervivencia¹⁷⁴.

La hiperpotasemia observada en pacientes con infección por VIH es a menudo multifactorial¹⁷⁵. Además de la insuficiencia adrenal, que puede ser originalmente infecciosa^{132,133}, otros factores incluyen drogas (trimetoprim, pentamidina, véase más adelante) y una disminución a la respuesta a la aldosterona¹⁷⁶.

Insuficiencia adrenal primaria. Los pacientes con insuficiencia adrenal primaria (o adrenalectomía bilateral) tienen disminuida la secreción de glucocorticoides, así como la de mineralocorticoides. La destrucción autoinmune de las células productoras de esteroides en la corteza adrenal y el sida son las causas más comunes de este problema en los adultos^{175,177}. Un antígeno principal contra el cual están dirigidos los anticuerpos en la enfermedad autoinmune en los adultos parece ser la enzima CYP21A2 (21-hidroxila-

* La actividad de la renina plasmática está típicamente incrementada, no reducida, con estos agentes, ya que la angiotensina II normalmente disminuye la liberación de renina por *feedback* negativo.

sa)^{178,179}. Esta enzima convierte la progesterona en desoxicorticoesterona en la zona glomerular y a la 17-hidroxiprogesterona en desoxicortisol en la zona fascicular. Otras diapas de los anticuerpos son CYP11A1 (enzima de escisión de la cadena lateral) y CYP17 (17 α -hidroxilasa)¹⁷⁹.

Los hallazgos hormonales y electrolíticos son diferentes en pacientes con enfermedad pituitaria a los que tienen hipoadrenalismo secundario. En esta situación, la secreción de aldosterona es relativamente normal, dado que la hormona adrenocorticotropa (ACTH) no tiene un papel relevante en la regulación de la liberación de aldosterona (véase pág. 182)^{180,181}. Como resultado, estos pacientes no llegan a tener hiperpotasemia.

Deficiencias de enzimas adrenales. Las vías involucradas en la síntesis adrenal de esteroides están ilustradas en la Figura 28-3. Además de la aldosterona, la desoxicorticoesterona (DOC) y corticosterona también tienen actividad mineralocorticoide. Su secreción, sin embargo, es determinada primordialmente por la ACTH (no así la aldosterona que es determinada por la angiotensina II o la concentración plasmática de K^+ ¹⁸⁰⁻¹⁸²). Los signos de la deficiencia de mineralocorticoides pueden observarse con la actividad disminuida de las enzimas involucradas en las fases *previas a la formación de DOC* (3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y CYP21A2) o en la *conversión de corticosterona en aldosterona*^{182*}. Las dos fases involucradas de la posterior conversión están mediadas por una única enzima multifuncional citocromo P450 llamada CYP11B2 (aldosterona sintetasa o corticosterona metil oxidasa)^{183,184}. La actividad de esta enzima normalmente es suprimida en la zona fascicular^{185,186}, lo cual evita que la secreción de aldosterona sea regulada inapropiadamente por la ACTH.

Las deficiencias previas a la formación de DOC deben estar asociadas con anomalías simultáneas en la producción de cortisona y andrógenos^{182, 183,188}. Por otra parte, con déficit de aldosterona sintetasa tienen hipoaldosteronismo aislado^{186,189}. El hipoaldosteronismo congénito aislado es una anomalía hereditaria rara que es transmitida con un patrón autosómico recesivo. Los niños afectados sufren deshidrataciones recurrentes, pérdida de sal y retraso del crecimiento^{183,188}.

El tratamiento varía según el tipo de deficiencia enzimática. La reposición mineralocorticoide es suficiente en pacientes con hipoaldosteronismo aislado, mientras que aquellos con la deficiencia más frecuente de CYP21A2 requieren reposición de glucocorticoides y mineralocorticoides¹⁹⁰.

La respuesta a la reposición con glucocorticoides (generalmente con hidrocortisona o dexametasona) debería ser evaluada mediante la medición de 17-hidroxiprogesterona en suero (la cual se acumula en los pacientes no tratados), androstenediona o testosterona (en niñas y niños prepúberes, para valorar virilización), velocidad de crecimiento y tasa de maduración del esqueleto. Lo ideal es el uso de la dosis mínima eficaz para prevenir el exceso crónico de glucocorticoides.

* A pesar de que la deficiencia de CYP11B1 (11 β -hidroxilasa) también disminuye la producción de aldosterona impidiendo la conversión de DOC en corticosterona, hay una elevación de DOC, desarrollando signos de exceso mineralocorticoide (hipertensión e hipopotasemia) y no de deficiencia de mineralocorticoides^{180,187}.

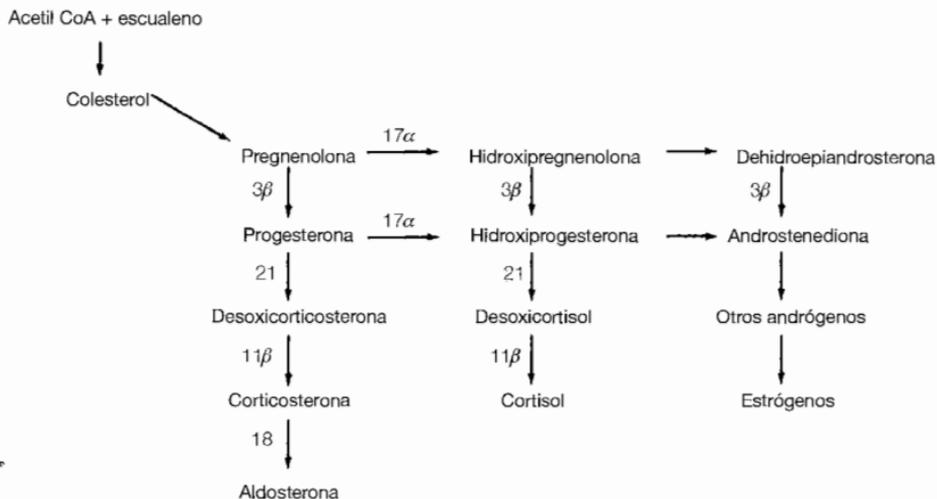


Fig. 28-3. Esquema de las vías de la biosíntesis de los esteroides adrenales. Los números junto a las flechas indican las enzimas específicas: 17α equivale a 17α -hidroxilasa; 3β equivale a 3β hidroxiesteroide de deshidrogenasa; 21 equivale a 21 hidroxilasa; 11β equivale a 11β -hidroxilasa; **18** se refiere a un proceso en dos pasos como resultado de la suma de un aldehído a la posición carbono 18. La última reacción se produce solamente en la zona glomerular, que es la zona de secreción de la aldosterona. Un déficit en cualquiera de las enzimas puede conducir a una producción anormal de mineralocorticoides (como de glucocorticoides y andrógenos).

Los mineralocorticoides generalmente se administran en forma de fludrocortisona, en dosis suficiente para restaurar las concentraciones normales en suero de Na^+ y K^+ y para disminuir la actividad de la renina plasmática a su valor normal; la sobredosificación puede inducir hipertensión, hipopotasemia y posiblemente retraso del crecimiento.

Heparina. La terapia con heparina reduce la secreción de aldosterona por una acción directa sobre la glándula adrenal^{191,192}. Aunque no está claro si esto representa un efecto de la propia heparina o de su conservante el clorbutol¹⁹³. Independientemente del mecanismo, incluso pequeñas dosis de heparina pueden conllevar a la reducción de los niveles plasmáticos de aldosterona en un 75% en 4 a 7 días¹⁹⁴. La hiperpotasemia, sin embargo, sólo se observa cuando coexiste algún otro problema como la insuficiencia renal^{191,195}. El déficit de aldosterona en esta situación es fácilmente reversible con la interrupción de la administración del medicamento.

Postextirpación del adenoma adrenal. La sobreproducción crónica de aldosterona en pacientes con un hipoaldosteronismo primario por un adenoma adrenal suprime al tejido normal de la zona glomerular. La extirpación quirúrgica provoca un periodo transitorio de hipoaldosteronismo que puede durar más de 6 meses^{196,197}.

Diuréticos ahorradores de K^+ . Los diuréticos ahorradores de K^+ impiden la secreción distal de K^+ (la espironolactona antagonizando el efecto de la aldosterona, y amiloride y el triamterene cerrando directamente los canales de Na^+ en la membrana luminal de las

células colectoras tubulares (véase Cap. 15). Por tanto, el uso de estas drogas puede producir hiperpotasemia, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia renal o que toman suplementos de K^+ , un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un AINE^{41,196}.

Dos antibióticos, trimetoprim (administrado habitualmente como trimetoprim-sulfametoxazol) y pentamidina, también pueden producir hiperpotasemia al cerrar los canales de Na^+ ¹⁹⁹⁻²⁰⁴. La hiperpotasemia inducida por trimetoprim es dosis dependiente y se observa ante todo en pacientes con sida a dosis muy altas¹⁹⁹⁻²⁰¹. Sin embargo, trimetoprim puede elevar la concentración plasmática de K^+ incluso cuando se usa a dosis habituales, especialmente en ancianos^{202,203,205}. Un estudio prospectivo revisó a 80 pacientes que no presentaban insuficiencia renal ni otra causa de alteración de la homeostasis del K^+ y que fueron tratados con trimetoprim-sulfametoxazol a dosis convencionales²⁰². Hubo una elevación media de 1,2 meq/L, de 3,9 a 5,1 meq/L; el 21% de los pacientes tenía una concentración plasmática $> 5,5$ meq/L. El efecto máximo fue a los 4-5 días. Los pacientes con una insuficiencia renal leve pueden tener riesgo de sufrir hiperpotasemias más severas²⁰³.

Seudohipoaldosteronismo. Un efecto disminuido de la aldosterona se puede alcanzar por resistencia genética o adquirida del órgano diana (denominada pseudohipoaldosteronismo). Este trastorno se asocia a depleción de volumen, pérdida de Na^+ , hiperpotasemia y niveles marcadamente elevados de renina y aldosterona; hallazgos similares a la resistencia a aldosterona inducida por los diuréticos ahorradores de K^+ ^{206,207}.

La forma adquirida de pseudohipoaldosteronismo se limita al riñón y se observa principalmente en enfermedades tubulointersticiales como la obstrucción del tracto urinario, la pielonefritis crónica, la nefritis intersticial aguda y la amiloidosis²⁰⁸⁻²¹¹. Se presume que el daño tubular es el responsable de la respuesta disminuida a la aldosterona en estos trastornos.

Existen dos formas genéticas raras de pseudohipoaldosteronismo: tipo 1 y tipo 2. *Seudohipoaldosteronismo tipo 1* consta de dos trastornos diferentes con distinta forma de herencia, manifestaciones clínicas, curso y patogénesis^{212, 213}:

- Autosómico recesivo, en el que el defecto es permanente y todos los órganos diana de la aldosterona están implicados (incluyendo al riñón, colon y glándulas salivales).
- Autosómico dominante o esporádico, en el cual el defecto puede mejorar con la edad y, en algunos casos sólo afecta al riñón.

La forma autosómica recesiva es debida a un defecto en el canal de Na^+ del túbulo colector, haciéndolo relativamente insensible a la aldosterona^{213,214}, mientras que el defecto en la forma autosómica dominante o esporádica frecuentemente afecta al gen del receptor de mineralocorticoides²¹⁵.

La presentación clínica del pseudohipoaldosteronismo tipo 1 en niños es similar a la deficiencia más común de CYP21A2. No obstante, las concentraciones séricas normales de 17-hidroxiprogesterona y cortisol y la elevada concentración sérica de aldosterona generalmente permiten establecer el diagnóstico de pseudohipoaldosteronismo.

La terapia inicial del pseudohipoaldosteronismo tipo 1 consiste en una dieta rica en sal, la cual previene la depleción de volumen y, mediante el incremento del transporte de Na^+ al lugar de secreción de K^+ en los túbulos colectores, eleva la excreción de K^+ y disminuye la concentración plasmática de K^+ . Altas dosis de fludrocortisona [de 1 a 2 mg/día (o de 0,05 a 0,1 mg/día en la insuficiencia adrenal)] o carbonoxolona pueden ser beneficiosas si el aporte elevado de sal no es efectivo o mal tolerado²¹⁶. La carbonoxolona impide la inactivación de cortisol a cortisona y, de esta forma, permite que el cortisol (que circula en concentraciones mucho más elevadas que la aldosterona) actúe como mineralocorticoide. A los niños hay que proporcionarles una atención especial, dado que la resistencia frecuentemente se resuelve en los primeros años²¹⁷.

Los pacientes con *pseudohipoaldosteronismo* tipo 2 (síndrome de Gordon) presentan hiperpotasemia pero ningún otro signo de hipoaldosteronismo. Estos pacientes tienen hipertensión, en vez de tener depleción de volumen por pérdidas de sal, función renal normal y actividad de renina plasmática y la concentración de aldosterona baja o en límites bajos²¹⁸⁻²²⁰. El defecto que probablemente se transmita con un patrón autosómico dominante puede localizarse en un gen del cromosoma 1, 12 y/o 17^{221,221a}.

Aunque el producto genético anómalo no ha sido identificado aún, el defecto principal en este trastorno puede ser el aumento de la reabsorción distal de cloro^{218,220}. Por tanto, el Na^+ es reabsorbido distalmente con cloro y no en intercambio con potasio e hidrógeno. El efecto neto es hiperpotasemia, expansión de volumen e hipertensión, que secundariamente suprime la secreción de renina. Muchas de estas anomalías pueden corregirse con un diurético tiazídico, lo que sugiere que el efecto principal pueda ser una actividad aumentada del cotransportador sodio-cloro sensible a tiazida en la membrana luminal de las células del túbulo distal y segmentos conectores adyacentes²²⁰.

Acidosis tubular tipo 1 (forma hiperpotasémica). La acidosis tubular renal (ATR) tipo 1 (distal) es un trastorno poco frecuente caracterizado por secreción distal de H^+ deteriorada, resultando acidosis metabólica con un pH urinario inapropiadamente elevado por encima de 5,3 (véase Cap. 19) En este trastorno ocurre frecuentemente hipopotasemia en parte debido a que el descenso de la secreción de H^+ requiere que la reabsorción de Na^+ se produzca con el intercambio de K^+ ⁵⁵. No obstante, la hiperpotasemia puede verse cuando el mecanismo subyacente es principalmente un descenso en la reabsorción distal de Na^+ ²²². La relativa incapacidad de reabsorber el Na^+ catiónico impide la generación de un potencial diferencial negativo en la luz que promueva tanto la secreción de H^+ como de K^+ ²²².

La ATR hiperpotasémica ocurre con más frecuencia en pacientes con uropatía obstructiva (en los que la actividad descendida de Na^+ -K ATPasa⁺ puede ser la responsable de la disminución de la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ ²²³⁻²²⁵ y la drepanocitosis^{6,226}. Estos trastornos, sin embargo, se pueden asociar con hipoaldosteronismo hiporeninémico^{223,226}, una condición tratada de forma distinta que la ATR.

La distinción entre ATR e hipoaldosteronismo puede establecerse midiendo la concentración plasmática de aldosterona, que es normal en la ATR, y el pH urinario, que en presencia de acidosis metabólica está apropiadamente por debajo de 5,3 en la mayoría de los pacientes con déficit de aldosterona^{226,227}. No obstante la separación entre estos trastornos no es necesariamente tan clara. Algunos pacientes parecen tener dos defec-

tos diferentes: un defecto en la bomba ATPasa-H⁺, la cual es responsable de la ATR, y la resistencia a la aldosterona o hipoaldosteronismo inducida por el daño tubular, la cual es responsable de la hiperpotasemia²²⁸.

El tratamiento en la ATR tipo 1 consiste en una terapia alcalinizadora (frecuentemente administrada en forma de citrato Na⁺, el cual es mejor tolerado que el NaHCO₃), una dieta baja en K⁺ y, si fuera necesario, un diurético para incrementar el flujo hacia el lugar de secreción de K⁺.

Defecto selectivo en la secreción de K⁺. En algunos pacientes la hiperpotasemia ocurre con excreción urinaria de K⁺ inapropiadamente baja, niveles de renina y aldosterona normales y sin pérdida de Na⁺. Este síndrome raro de un aparente defecto selectivo en la secreción de K⁺ que no responde a mineralocorticoides exógenos, ha sido descrito en la anemia falciforme, el rechazo de trasplante renal y la nefritis lúpica^{6,229,230} *. La ausencia de pérdidas de Na⁺ y una repuesta antinatriurética normal a mineralocorticoides exógenos indica que la anomalía subyacente en éstos pacientes no es simplemente una resistencia a la aldosterona.

La patogénesis de éste defecto no es comprendida en su totalidad, pero puede estar involucrado un proceso similar a la ATR hiperpotasémica. Aproximadamente la mitad de los pacientes tiene una acidosis metabólica que, en algunos casos, está asociada con un pH urinario elevado^{229,230}. De manera alternativa la única anomalía puede ser la dificultad selectiva de secreción de K⁺. La mayoría de los pacientes con nefritis lúpica tienen hipoaldosteronismo hiporreninémico o bien fallo renal avanzado y no un defecto aislado en la excreción de K²³¹, ya que la hiperpotasemia puede inducir acidosis metabólica, como se ha descrito anteriormente, al reducir NH₄⁺. La mayoría de los pacientes con nefritis lúpica tienen hipoaldosteronismo hiporreninémico o bien fallo renal avanzado y no un defecto aislado en la excreción de K²³¹ y de esta forma la excreción neta de ácido¹³⁹⁻¹⁴¹.

El diagnóstico de un defecto selectivo de la secreción de K⁺ se realiza por exclusión. Este trastorno puede diferenciarse de una de las causas de hipoaldosteronismo demostrando que los niveles de aldosterona son normales y que la administración de fludrocortisona conduce a una reducción de la excreción de Na⁺ sin afectar a la del K⁺^{6,230}. Esta distinción tiene importancia terapéutica, ya que la terapia consiste en una dieta rica en Na⁺ y pobre en K⁺, junto con un diurético y sin reposición mineralocorticoide. En ésta situación las tiazidas pueden ser más efectivas que los diuréticos de asa; no está claro porqué sucede esto, a menos que exista una inhibición específica de la reabsorción distal incrementada de NaCl.

SÍNTOMAS

Los cambios producidos por la hiperpotasemia se limitan esencialmente a debilidad muscular y conducción cardíaca anómala que puede acabar en arritmias potencialmente malignas. No obstante, los pacientes pueden quejarse de síntomas relacionados con

* La mayoría de los pacientes con nefritis lúpica tienen hipoaldosteronismo hiporreninémico o bien fallo renal avanzado y no un defecto aislado en la excreción de K²³¹.

la enfermedad subyacente, como poliuria y polidipsia en la diabetes mellitus sin control o pérdida de sal, de peso y retraso en el crecimiento en niños con hipoaldosteronismo.

Debilidad muscular

La debilidad muscular asociada a la hiperpotasemia aparece como resultado de cambios en la conducción neuromuscular. El aumento de la concentración plasmática de K^+ reduce la proporción entre concentración intracelular de K^+ y de ésta en el líquido extracelular, lo que resulta en un descenso en la magnitud en el potencial de reposo de membrana (véase Cap. 26). Aunque esto debe aumentar la excitabilidad de la membrana (cuanto menos estímulo de despolarización se necesite para generar el potencial de acción), el efecto observado en los pacientes es diferente. La despolarización persistente *inactiva los canales de sodio* en la membrana celular, produciendo de esta manera un *descenso* neto de la excitabilidad de la membrana²³² que se puede manifestar clínicamente por debilidad muscular o parálisis y/o alteración de la conducción cardíaca. La debilidad muscular no se desarrolla hasta que la concentración plasmática de K^+ no exceda los 8 meq/L²³³⁻²³⁵. De cualquier forma, los pacientes con parálisis periódica llegan a estar sintomáticos con una concentración plasmática de K^+ por encima de 5,5 meq/L⁹⁵, probablemente por que el principal defecto en este trastorno es una función anormal de membrana. La debilidad muscular se inicia a menudo en las extremidades inferiores y asciende al tronco y a las extremidades superiores²³³. Los músculos respiratorios y aquellos dependientes de los nervios craneales habitualmente no se ven afectados.

Arritmias cardíacas

Las alteraciones de la conducción cardíaca, las cuales pueden acabar en fibrilación ventricular o parada, suponen el mayor riesgo para el paciente con hiperpotasemia^{233,236}. Consecuentemente, la monitorización del electrocardiograma (ECG) es una parte esencial del tratamiento de este trastorno. A medida que se incrementa la concentración plasmática de K^+ hay una secuencia característica de cambios en ECG que son debidos a los efectos de la hiperpotasemia en la despolarización auricular y ventricular (representadas por la onda P y el complejo QRS, respectivamente) y en la repolarización (representada por la onda T para la repolarización ventricular, ya que la onda de repolarización auricular se pierde en el complejo QRS)²³⁶⁻²³⁹.

Los cambios más prematuros son las ondas T estrechas y picudas y un acortamiento del intervalo QT, lo cual refleja anomalía de la *repolarización rápida* (Fig. 28-4)*. En alguna ocasión, esto puede confundirse con las ondas T altas que se observan en la isquemia miocárdica. No obstante, el intervalo QT durante los episodios isquémicos generalmente es normal o prolongado²³⁶.

* El elemento primario durante la repolarización es un movimiento de K^+ al interior de las células; esto ocurre de forma pasiva gracias al gradiente electroquímico favorable (el interior celular es ahora positivo), el cual se crea durante la despolarización (véase pág. 823). El índice de repolarización es por tanto en parte dependiente de la permeabilidad de la membrana celular a K^+ , la cual parece modificarse directamente con la concentración plasmática de K^+ ^{236,238}. Así, la hiperpotasemia incrementa la permeabilidad al K^+ y consecuentemente aumenta el índice de repolarización.

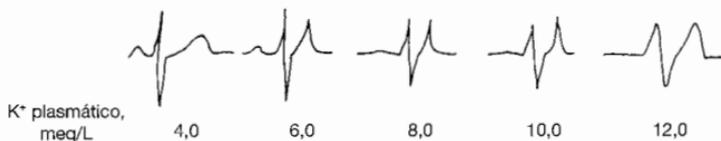


Fig. 28-4. El electrocardiograma en la hiperpotasemia. El cambio inicial es una onda T más estrecha y picuda con un intervalo QT corto. Con la hiperpotasemia más severa pueden observarse ensanchamiento del complejo QRS, menor amplitud y pérdida ocasional de la onda P, y un patrón de onda sinusal a medida que el complejo QRS se funde con la onda T. La relación aproximada entre estos cambios y la concentración plasmática de K⁺ se indica, aunque hay una gran variabilidad entre cada paciente. (Adaptado de Surawicz B, *Am Heart J* 73:814, 1967 utilizado con autorización.)

La alteración de la configuración de la onda T se hace típicamente prominente cuando la concentración plasmática de K⁺ excede los 6 meq/L. Cuando la concentración plasmática de K⁺ supera los 7 u 8 meq/L se producen cambios adicionales en el electrocardiograma, que son debidos principalmente al retraso en la despolarización^{236*}. El resultado es una prolongación del intervalo PR, ensanchamiento del complejo QRS sin cambio en su configuración (la manifestación electrocardiográfica de una despolarización ventricular enlentecida) y amplitud disminuida, ensanchamiento y eventual pérdida de la onda P (Fig. 28-5). El cambio final es un patrón sinusal a medida que el complejo QRS ensanchado se funde con la onda T, seguido de fibrilación ventricular y parada.

La tendencia a arritmias severas también puede estar relacionada en parte con cambios heterogéneos en la conducción miocárdica, debido a que el epicardio se afecta de forma más marcada que el endocardio²³⁹. A pesar de estos cambios en la conducción, la contractilidad del músculo cardíaco parece no estar afectada por la hiperpotasemia²⁴².

La relación aproximada entre el grado de hiperpotasemia y los cambios en el ECG está representada en la Figura 28-4. La relación, no obstante, es variable; en raros casos el ECG puede ser normal o casi normal a pesar de una marcada elevación de la concentración plasmática de K⁺ por encima de los 9 meq/L, un nivel que generalmente es incompatible con la vida²⁴³.

La ausencia de predicción de los cambios electrocardiográficos en la hiperpotasemia es en gran parte debido a la influencia de otros factores que pueden afectar a la conducción cardíaca. Como ejemplos tenemos la toxicidad cardíaca potenciada por la hipocalcemia²⁴⁴, hiponatremia²⁴⁵, acidosis²⁴⁶ y una elevación rápida de la concentración plasmática de K⁺ (véase «Tratamiento» más adelante)^{237,247}. Así, los pacientes con fallo renal pueden ser especialmente sensibles a la hiperpotasemia, hipocalcemia (debida a la retención de fosfato y al déficit de vitamina D), acidosis metabólica (debida a la disminución en la excreción de NH₄⁺) e hiponatremia (debida a la retención de agua), deben estar todos presentes (véanse Caps. 6, 19 y 23). Por otro lado, la hipernatremia y la

* La despolarización es debida principalmente a una marcada elevación de la permeabilidad al Na⁺ en la membrana celular, lo que resulta en una entrada rápida de Na⁺ en el interior celular^{232,240,241}. Como se describe más adelante, la caída del potencial de reposo inducida por la hiperpotasemia inactiva los canales de Na⁺ de membrana, enlenteciendo así la velocidad de despolarización.

hipercalcemia neutralizan los cambios en la membrana de la hiperpotasemia, y por lo tanto minimizan el riesgo cardíaco²⁴³.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial del paciente con hiperpotasemia debe incluir: una historia clínica completa (incluyendo preguntas sobre el aporte dietético y una historia de enfermedades renales, diabetes mellitus, el uso de diuréticos ahorradores de K^+ o episodios recurrentes de debilidad muscular), una exploración física (buscando la debilidad muscular o los signos de depleción de volumen o edema), un electrocardiograma, una medida de pH arterial y del nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina plasmática, glucosa, Na^+ y concentraciones de K^+ .

Con ésta información, la aproximación al diagnóstico puede simplificarse considerando por separado los tres grupos de condiciones asociadas a hiperpotasemia: elevado aporte, liberación de K^+ de las células, excreción urinaria de K^+ disminuida. Como se describe más adelante, el aporte elevado sólo causa hiperpotasemia cuando se ha administrado una carga masiva de forma aguda; esto puede, sin embargo, desempeñar un papel favorecedor importante en pacientes con enfermedad renal subyacente o hipoadosteronismo. Así, debe obtenerse una historia dietética cuidadosa, buscando la toma de comidas ricas en K^+ y el posible uso de sustitutos salinos o suplementos de K^+ .

El diagnóstico de uno de los trastornos asociados a la liberación de K^+ de las células (Tabla 28-1) generalmente se puede hacer a partir de la historia o los datos de laboratorio, como por ejemplo en la hiperglucemia acusada. La *seudohiperpotasemia* debe ser sospechada si no existe causa aparente de una elevación plasmática de la concentración de K^+ o si no hay cambios electrocardiográficos con grandes concentraciones de K^+ plasmático de 6,5 a 7,0 meq /L. Una vez que ha sido descartada la hemólisis durante la venopunción (mediante la extracción sin torniquete y sin abrir ni cerrar la mano), el diagnóstico de una de las otras formas de *seudohiperpotasemia* puede confirmarse mediante los hallazgos de una concentración plasmática (no sérica) de K^+ y una marcada elevación en cualquiera de las células sanguíneas de la serie blanca o recuento plaquetario.

Si ninguno de estos trastornos está presente o si el paciente tiene una hiperpotasemia persistente, entonces la excreción urinaria de K^+ debe estar contribuyendo al aumento de la concentración plasmática de K^+ . El riñón es tan eficiente excretando K^+ que una función de excreción normal previene la persistencia de hiperpotasemia (véase Fig. 28-1)¹⁴. La medición de la concentración urinaria de K^+ no es de ayuda generalmente, ya que el valor debe ser *inapropiadamente bajo para permitir la perpetuación de la hiperpotasemia*; sin embargo el cálculo del gradiente transtubular de K^+ permite estimar el grado del efecto de la aldosterona (véase más adelante).

Una causa frecuente de hiperpotasemia es el fallo renal severo. Se caracteriza por elevaciones acusadas en el BUN y la concentración plasmática de creatinina o en pacientes con fallo renal agudo un aumento progresivo de éstos parámetros. La hiperpotasemia se produce con más probabilidad si hay también un aporte incrementado de K^+ . Por ejemplo, aproximadamente el 50% de los pacientes con fallo renal postraumático

co, en los cuales está aumentado el catabolismo tisular, desarrolla concentraciones plasmáticas de K^+ superiores a 7 meq/L a menos que se instaure una terapia precoz⁶⁶.

La depleción de volumen efectivo como causa de hipopotasemia puede descartarse habitualmente por la historia (incluyendo posiblemente vómitos, diarrea, fallo cardíaco) y la exploración física. La depleción de volumen real puede asociarse a la disminución de la turgencia cutánea, una presión venosa yugular estimada por debajo de 5 cm H_2O , taquicardia y una caída postural de la tensión arterial (véase Cap. 14). Por el contrario el fallo cardíaco se asocia típicamente con edema periférico y/o pulmonar, y cirrosis con ascitis prominente. Si la función renal subyacente es normal, la concentración urinaria de Na^+ en éstos trastornos debería ser menor de 25 meq/L, ya que la reabsorción de Na^+ está aumentada en un intento de restaurar la normovolemia.

Hipoaldosteronismo

Si la función renal es normal o solo moderadamente disminuida y no aparece otra etiología de la hiperpotasemia crónica, debe estudiarse en el paciente alguna de las causas de hipoaldosteronismo.

La edad del paciente es un determinante importante de la causa de hipoaldosteronismo. En los adultos el hipoaldosteronismo hiporreninémico y la insuficiencia adrenal primaria son las más frecuentes. El consiguiente diagnóstico debe sospecharse si están presentes signos de deficiencia de cortisol, tales como el ansia por ingerir sal, la hipoglucemia de ayuno, o la hiperpigmentación de piel y mucosas (debido a la hipersecreción de ACTH). A diferencia de las deficiencias enzimáticas y el pseudohipoaldosteronismo tipo 1 que comienzan en la infancia o en la juventud.

La pérdida de Na^+ puede ser relativamente severa en niños con hipoaldosteronismo, los cuales se presentan típicamente con depleción de volumen, hiperpotasemia, hiponatremia, acidosis metabólica y una elevada concentración de Na^+ en orina. En cambio, los adultos con este trastorno normalmente tienen una deficiencia menos severa de aldosterona y tendencia a cursar con hiperpotasemia asintomática¹³⁴. La pérdida de Na^+ y de volumen no aparecen típicamente en la ausencia de hipocortisolismo simultáneo debido a insuficiencia adrenal primaria¹³⁴. Otros factores tales como la angiotensina II, norepinefrina y una leve reducción en la presión sanguínea, pueden combinarse para mantener el balance de Na^+ relativamente normal en esta situación, a pesar de los reducidos niveles de aldosterona (véase Cap. 8). Lo que está normalmente perdido, no obstante, es la capacidad máxima de conservar Na^+ . Una concentración urinaria de Na^+ por debajo de 10 a 15 meq/L es infrecuente, porque este gradiente se alcanza en los lugares sensibles de aldosterona de los túbulos colectores medulares y de la corteza.

La evaluación del hipoaldosteronismo debería comenzar con la interrupción de cualquier medicamento potencialmente culpable como los AINE, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos ahorradores de K^+ o heparina. Si estas sustancias no se utilizan, las mediciones de la actividad de renina plasmática matutina y las concentraciones de aldosterona y cortisol deberían establecer el diagnóstico correcto (Tabla 28-3). El paciente debería recibir de 20 a 40 mg de furosemida a las 6 p.m. y 6 a.m. antes de la extracción de sangre para minimizar la incidencia de valores límite confusos.

Tabla 28-3. Actividad de renina plasmática, aldosterona y niveles de cortisol, y la respuesta a la terapia mineralocorticoide en las causas de hipoaldosteronismo idiopático

| Trastorno | Actividad plasmática de renina | Aldosterona plasmática | Cortisol plasmático | Respuesta a la aldosterona |
|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|
| Hiporreninismo | ↓-nl | ↓ | nl | nl |
| Insuficiencia adrenal primaria | | | | nl |
| Deficiencias enzimáticas | | | | |
| Hiperplasia adrenal congénita | ↑ | ↓ | ↓ | nl |
| Hipoaldosteronismo aislado | | ↓ | nl | nl |
| Sudohipoaldosteronismo | ↑ | ↑ | nl | 0-↓ |

Este régimen favorece la secreción de aldosterona (a través de la estimulación de la renina) en sujetos normales pero no en pacientes con hipoaldosteronismo¹³⁴.

La medición de la concentración de K^+ del líquido tubular al final del túbulo colector cortical después de que la mayoría del K^+ haya sido secretado podría ser una forma indirecta de estimación del efecto de la aldosterona. Esto se puede estimar clínicamente si las siguientes afirmaciones son correctas: la osmolalidad urinaria en este lugar es similar a la del plasma, ya que el equilibrio con el intersticio isoosmótico ocurrirá con la presencia de ADH (véase Cap. 4), y poca o ninguna secreción o reabsorción de K^+ tiene lugar en el túbulo colector medular. En esta situación la concentración aumentará en la médula por la pérdida de agua; esto puede ser representado dividiendo la concentración urinaria de K^+ por (U_{osm}/P_{osm}) . Así, el gradiente transtubular de K^+ (GTTK) es igual a²⁴⁸

$$GTTK = \frac{[U_{K^+} \div U_{osm}/P_{osm}]}{P_{K^+}}$$

Esta estimación es relativamente exacta mientras que la orina no esté diluida y la concentración urinaria de Na^+ esté por encima de 25 meq/L, y de esta forma no está limitado el transporte de Na^+ ²⁴⁸.

El GTTK en sujetos normales con una dieta equilibrada es de 8 a 9 y se eleva por encima de 11 con un aporte de K^+ indicando secreción aumentada de K^+ ²⁴⁹. Así, un valor por debajo de 7 y sobre todo menor de 5 en un paciente hiperpotasémico es muy sugestivo de hipoaldosteronismo. Si, por ejemplo el U_k es de 30 meq/L, el P_k de 6,5 meq/L y la U_{osm} y P_{osm} son de 560 mosmol/kg y 280 mosmol/kg respectivamente, entonces

$$GTTK = \frac{30 \div 560/280}{6,5}$$

$$= 2,3$$

Este valor bajo es congruente con el hipoaldosteronismo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hiperpotasemia varía según la severidad de la alteración electrolítica^{68,250}. Como se ha descrito anteriormente, los síntomas no aparecen habitualmente hasta que los niveles plasmáticos de K^+ superan los 7,5 meq/L^{233,234}. Existe sin embargo, una gran variabilidad entre pacientes, ya que los factores como la concentración plasmática de Ca^{2+} y el balance ácido-base pueden modificar la toxicidad de la hiperpotasemia^{244,246}. Por tanto es esencial la monitorización electrocardiográfica y de la fuerza muscular, que son las consecuencias funcionales de la hiperpotasemia, así como la propia concentración plasmática de K^+ .

Una concentración plasmática de K^+ por encima de 8 meq/L, debilidad muscular severa, o cambios electrocardiográficos acusados (Fig. 28-5) son potencialmente peligrosos para la vida y requieren tratamiento *inmediato* con casi todas las modalidades de la Tabla 28-4. En comparación, una elevación asintomática en la concentración plasmática de K^+ de 6,5 meq/L puede ser *tratada tan sólo con resinas de intercambio catiónico*, ya que no es necesaria una terapia rápida.

Se pueden llegar a revertir los efectos de la hiperpotasemia por antagonismo directo de sus acciones de membrana y disminuyendo su concentración plasmática, bien introduciendo K dentro de las células (lo cual incrementa el cociente $[K^+]_i/[K^+]_e$ hacia la normalidad) o eliminando K^+ del cuerpo (Tabla 28-4)¹¹⁵. Además, el aporte de K^+ debería estar limitado. Las fuentes con frecuencia desconocidas de K^+ son los sustitutos salinos, la sangre almacenada y la penicilina potásica, que contiene 1,6 meq de K^+ por millón de unidades de penicilina.

Calcio

Los síntomas severos de la hiperpotasemia son debidos al descenso de la excitabilidad de membrana como resultado de la inactivación de los canales de membrana de Na^{+232} . Mediante un mecanismo que no se conoce en su totalidad, el calcio antagoniza este efecto del K^+ restaurando la excitabilidad de membrana²⁵¹. Por el contrario, un descenso de la concentración plasmática de Ca^{+} aumenta la toxicidad de la hiperpotasemia²⁴⁴.

El efecto protector de la administración de Ca^{2+} comienza a los pocos minutos pero tiene una vida media relativamente corta. Por eso el Ca^{2+} sólo se utiliza en pacientes con

Tabla 28-4. Tratamiento de la hiperpotasemia

| |
|--|
| Antagonistas de la acción de membrana |
| A. Calcio |
| B. Solución hipertónica de Na^+ (si existe hiponatremia) |
| Aumento de entrada de K^+ en las células |
| A. Glucosa e insulina |
| B. $NHCO_3$ |
| C. β_2-agonistas adrenérgicos |
| D. Solución hipertónica de Na^+ (si hiponatremia) |
| Eliminación del exceso de K^+ |
| A. Diuréticos |
| B. Resinas de intercambio catiónico (Kayexalate) |
| C. Hemodiálisis o diálisis peritoneal |

intoxicación grave de K^+ que no pueden esperar de 30 a 60 minutos a que empiecen a actuar la glucosa y la insulina. La dosis habitual es 10 ml (una ampolla) al 10% de solución de gluconato cálcico en infusión lenta de 2 a 3 minutos con monitorización electrocardiográfica*. Esta dosis puede repetirse a los 5 minutos si los cambios electrocardiográficos persisten. El Ca^{2+} sólo debería emplearse si es absolutamente necesario (como con pérdida de ondas P o el ensanchamiento del complejo QRS) en pacientes que toman digitálicos porque la hipercalcemia, como la hipopotasemia, puede precipitar una toxicidad digital.

Insulina y glucosa

Al aumentar la disponibilidad de insulina se disminuye la concentración plasmática de K^+ al introducir K^+ en las células^{58,124,252}. Este efecto está mediado por el aumento de la actividad de la bomba Na^+-K^+ ATPasa, en particular las isoformas $\alpha(+)$ o α_2 en el músculo esquelético²⁵³⁻²⁵⁵.

Los niveles plasmáticos de insulina pueden aumentar con la administración de insulina (10 unidades con 30 a 50 g de glucosa para evitar la hipoglucemia) o favoreciendo la liberación endógena de insulina con una infusión aislada de glucosa (50 ml de una solución de glucosa al 50% vía i.v.). Este régimen habitualmente disminuye la concentración plasmática de K^+ en 0,5 a 1,5 meq/L, efecto que comienza al cabo de una hora y puede perdurar muchas horas¹¹⁵. Con la combinación insulina-glucosa los niveles de insulina son más altos y la disminución de la concentración de los niveles de K^+ plasmático son mayores¹²⁴. Sin embargo, la combinación insulina-glucosa puede producir hipoglucemia sintomática, a menos que una cantidad adecuada de glucosa haya sido administrada inicialmente y como infusión continua de dextrosa para prevenir una disminución tardía de la concentración plasmática de glucosa^{115,256}.

La insulina por sí sola puede ser suficiente en pacientes diabéticos que ya tienen hiperglucemia, mientras que la insulina-glucosa pueden administrarse si las concentraciones plasmáticas de glucosa se acercan a lo normal. Hay que tener precaución en evitar la elevación de las concentraciones plasmáticas de glucosa, dado que la resultante elevación de la osmolalidad plasmática puede exacerbar la hiperpotasemia (véase Fig. 28-2).

La insulina y la glucosa disminuyen de forma más predecible la concentración plasmática de K^+ , al menos en el fallo renal en estadios terminales, que el $NaHCO_3$ o los agonistas β_2 -adrenérgicos^{115,124,257}. La capacidad de la insulina para incrementar la actividad Na^+-K^+ ATPasa y por lo tanto de introducir K^+ en el interior de las células está conservada, aunque el fallo renal se asocia con resistencia al efecto hipoglucémico de la insulina^{121,122}.

Bicarbonato sódico

Mientras que la acidosis metabólica puede liberar K^+ de las células, la elevación del pH por el $NaHCO_3$ introduce K^+ en las células⁵³. Además del cambio del pH, la elevación de

* El Ca^{2+} no debería ser administrado en soluciones que contengan HCO_3^- , dado que esta combinación puede precipitar la sal insoluble $CaCO_3$.

la concentración plasmática de HCO_3^- parece contribuir directamente a este efecto (por un mecanismo desconocido)²⁵⁸. Consecuentemente, la infusión de NaHCO_3 disminuirá la concentración plasmática de K^+ y aliviará los signos de hiperpotasemia, especialmente en los pacientes con acidosis metabólica^{258,259}. El efecto comienza en 30 a 60 minutos y puede persistir durante muchas horas.

Existe, sin embargo, una limitación a la administración de bicarbonato sódico. La mayoría de los pacientes con hiperpotasemia severa tienen un fallo renal avanzado que impide la excreción del exceso de K^+ . Si el bicarbonato sódico se utiliza en monoterapia en esta situación produce generalmente una *pequeña reducción aguda* de la concentración plasmática de K^+ ^{113,257,260,261}. La concentración plasmática de K^+ no desciende generalmente más de 0,5 meq/L en las primeras 6 h, la mitad de los cuales es debida a la dilución por el líquido administrado. No obstante, la mayoría de los pacientes observados en diferentes estudios tuvieron poca o ninguna acidosis metabólica; se podría esperar un efecto de disminución en pacientes con acidosis moderada a severa.

La dosis habitual es de 44 a 50 meq de NaHCO_3 en infusión lenta de 5 min; esta dosis puede repetirse en 30 min, si fuera necesario. El NaHCO_3 puede administrarse junto con glucosa y suero salino de forma alternativa.

La administración de soluciones hipertónicas de HCO_3^- puede tener un efecto beneficioso adicional en pacientes hiponatémicos, dado que la elevación de la concentración plasmática de Na^+ , puede revertir los efectos electrocardiográficos de la hiperpotasemia^{245,262}. Tanto el aumento de la frecuencia de despolarización de la membrana como la caída en la concentración plasmática de K^+ pueden contribuir a este efecto²⁶².

Agonistas β_2 -adrenérgicos

Al igual que la insulina, los receptores β_2 -adrenérgicos introducen K^+ en las células⁷¹⁻⁷³ incrementando la actividad Na^+/K^+ ATPasa⁴. Una consecuencia de esta relación es que la epinefrina liberada durante una respuesta de estrés puede producir una hipopotasemia transitoria en una variedad de situaciones clínicas (véase Cap. 27). Hay menos información sobre el uso de β_2 agonistas como tratamiento de la hiperpotasemia, pero resultados preliminares sugieren que el albuterol (10 mg a 20 mg en 4 ml de suero salino en nebulización durante 10 min o 0,5 mg i.v.) puede disminuir la concentración plasmática de K^+ en 0,5 meq/L a 1,5 meq/L^{113,263,264}. El efecto máximo se alcanza en 30 minutos por vía intravenosa, pero se retrasa 90 minutos con la inhalación nasal²⁶⁴. Los potenciales efectos secundarios son la taquicardia y la *angina pectoris*; por tanto, estos agentes deberían evitarse en pacientes con enfermedad coronaria activa.

Como sucede con el bicarbonato sódico, hay una limitación al uso de epinefrina en el fallo renal avanzado, ya que existe en esta situación una respuesta hipopotasémica obtusa^{124,265}. Esta resistencia relativa parece reflejar una sensibilidad aumentada a las acciones α -adrenérgicas de la epinefrina; los receptores α tienden a sacar K^+ de las células (véase pág. 375) y de esta manera contrarrestan el efecto de la estimulación β_2 ²⁶⁵. La respuesta β -adrenérgica generalmente se conserva, aunque cuatro de cada diez pacientes en un estudio presentaron una caída menor de 0,5 meq/L en la concentración plasmática de K^+ después de la administración de albuterol²⁶⁶.

Así, el albuterol es el agente adrenérgico de elección para la hiperpotasemia severa en la enfermedad renal terminal. Debería administrarse en combinación de insulina más glucosa para maximizar la reducción de la concentración plasmática²⁶⁶.

Los efectos de la insulina, el bicarbonato sódico y los agentes β_2 adrenérgicos son transitorios, ya que el K^+ introducido en las células sale al líquido extracelular al cabo de varias horas. Así, estas medidas se siguen habitualmente de diuréticos, resinas de intercambio catiónico o diálisis para eliminar el exceso de K^+ corporal. Además, una resina de intercambio catiónica por sí sola puede ser suficiente en pacientes con hiperpotasemia leve asintomática.

Diuréticos

Los diuréticos del asa o del tipo tiacídico incrementan la excreción de K^+ , principalmente aumentando la tasa de flujo del K^+ a los lugares de secreción en la nefrona distal (véase Cap.15). Estos agentes no se usan ampliamente en el tratamiento de la hiperpotasemia aguda, dado que los pacientes con este problema tienen frecuentemente una función renal deteriorada y no es probable que respondan a la terapia diurética con un aumento significativo de la excreción de K^+ . Los diuréticos son útiles, sin embargo, en la hiperpotasemia crónica secundaria a hipoaldosteronismo²⁶⁷, la insuficiencia cardíaca (donde tratará el exceso de líquidos) o cuando existe un defecto selectivo de la secreción de K^+ ²³⁰.

Resinas de intercambio catiónico

La mejor resina de intercambio catiónica, disponible es el sulfonato de poliestireno (Kayaxelate), preparado en la fase sódica. En el intestino toma el K^+ (y, en menor medida Ca^{2+} y Mg^{2+}) y libera el Na^+ . Cada gramo de resina puede unir hasta 1 meq de K^+ y liberar 1 a 2 meq de Na^+ ^{268,269}.

Cuando se administran oralmente, los 20 g de resina deberían combinarse junto con 100 ml de una solución de sorbitol al 20% para prevenir el estreñimiento. Esto se puede repetir cada 4 a 6 horas si fuera necesario. Las dosis más pequeñas (5 g dos o tres veces al día) generalmente se toleran bien y puede utilizarse en la hiperpotasemia crónica que no puede controlarse de otra manera.

Las resinas pueden administrarse en forma de enemas de retención en pacientes que no puedan ingerir líquidos por vía oral. En esta situación, se mezclan 50 g de resina con 50 ml de sorbitol al 70%, y de 100 ml a 150 ml de agua de grifo que se han de retener al menos durante 30 a 60 minutos en el colon y preferentemente de 2 a 3 horas. A continuación se debería irrigar el colon con una solución sin sodio para prevenir posibles lesiones de la mucosa colónica²⁷⁰. Cada enema puede disminuir la concentración de K^+ plasmática tanto como de 0,5 meq/L a 1,0 meq/L. Los enemas se pueden repetir cada 2 a 4 horas si fuera necesario.

El principal efecto secundario del sulfonato sódico de poliestireno son náuseas, estreñimiento, hipopotasemia (por uso excesivo) y retención de Na^+ intercambiado con el K^+ . En los pacientes con fallo renal oligúrico o aquéllos con patología cardíaca puede, por ejemplo, retenerse suficiente Na^+ para desencadenar un edema pulmonar²⁶⁸.

La necrosis intestinal es una posible complicación que puede llevar a dolor abdominal severo y habitualmente requiere cirugía. El riesgo parece ser mayor cuando la resina es administrada con el sorbitol en la primera semana tras la intervención quirúrgica en aproximadamente el 1% de los casos²⁷¹⁻²⁷³. Se piensa que al menos dos factores aumentan la susceptibilidad de necrosis intestinal en este contexto:

- La motilidad colónica disminuida debido a un íleo postoperatorio y/o la administración de opiáceos aumentan la duración del contacto de la droga con la mucosa intestinal.
- El sorbitol hipertónico puede dañar directamente la mucosa intestinal.

Se ha sugerido que los enemas de limpieza administrados antes y después de los enemas de resina pueden tener un efecto protector, al prevenir la retención de la medicación en la luz intestinal²⁷².

Diálisis

En casi todos los pacientes las medidas conservadoras descritas anteriormente revierten la hiperpotasemia. No obstante, cuando estas medidas son inefectivas o hay una hiperpotasemia severa pueden emplearse la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Se prefiere la hemodiálisis porque la eliminación de K^+ es bastante más rápida que con la diálisis peritoneal²⁷⁴. La diálisis es especialmente importante en pacientes con fallo renal agudo en estado hipercatabólico, ya que la lisis celular puede provocar la liberación de grandes cantidades de K^+ al líquido extracelular⁶⁶.

Resumen

En un estudio se registraron los siguientes cambios significativos en la concentración plasmática de K^+ una hora después de la administración de cada una de las terapias en pacientes hiperpotasémicos con enfermedad renal terminal²⁵⁷:

- En pacientes con poca o ninguna acidosis metabólica no hubo cambios con bicarbonato sódico; así, la indicación principal del tratamiento con bicarbonato es la presencia de acidosis moderada a severa.
- Reducción de 0,3 meq/L con epinefrina; mayor respuesta, similar a insulina con glucosa, se observa típicamente con albuterol que no tiene actividad adrenérgica.
- Reducción de 0,85 meq/L con insulina y glucosa.
- Reducción de 1,3 meq/L con la hemodiálisis.

Hipoaldosteronismo hiporreninémico

El tratamiento adecuado del hipoaldosteronismo hiporreninémico, la causa más frecuente de hiperpotasemia inexplicable en el adulto, varía según la causa subyacente. Si está provocado por medicamentos, debería suspenderse la administración del agente causante si fuera posible.

La fludrocortisona, un mineralocorticoide sintético, es en teoría el escalón principal en el tratamiento del hipoaldosteronismo hiporreninémico, dado que corrige el déficit mineralocorticoide. Se puede necesitar hasta 0,2 a 1 mg/día (en comparación con los 0,05 a 0,10 mg/día en la insuficiencia adrenal primaria)^{134,137}. Esta dosis suprafisiológica refleja probablemente la resistencia provocada por la patología renal subyacente.

La fludrocortisona, aunque puede restablecer el balance de K^+ , *no se utiliza* en la mayoría de los pacientes porque puede exacerbar la hipertensión preexistente o el edema por la insuficiencia renal. El control de la hiperpotasemia puede alcanzarse con la combinación de una dieta baja en K^+ más un diurético de asa tipo tiazida para aumentar las pérdidas urinarias de K^+ ^{134,267}.

PROBLEMAS

28-1. Un varón de 62 años de edad con insuficiencia renal crónica leve (creatinina plasmática de 2,1 mg/dl) y normopotasemia comienza una dieta baja en sodio por la hipertensión. Dos semanas más tarde refiere incapacidad para levantarse de la silla por sí mismo. En la exploración física se encuentra una ligera disminución de la turgencia cutánea y una marcada debilidad de los músculos proximales. El ECG revela ondas T picudas y algún ensanchamiento de la onda P y del complejo QRS. Los resultados obtenidos del análisis sanguíneo son los siguientes:

| | |
|----------------------------------|-------------|
| [Na ⁺] plasmático | = 130 meq/L |
| [K ⁺] | = 9,8 meq/L |
| [Cl ⁻] | = 98 meq/L |
| [HCO ₃ ⁻] | = 17 meq/L |
| [Creatinina] | = 2,7mg/dL |
| pH arterial | = 7,32 |

- ¿Cuales son los factores responsables más probables de la elevación de la concentración plasmática de K^+ ?
- ¿Cómo sabe que esto no es una pseudohiperpotasemia?
- ¿Cómo trataría la hiperpotasemia?
- Si la concentración plasmática sólo fuera de 6.4 meq/L y no hubiera cambios electrocardiográficos ni musculares, ¿cómo disminuiría la concentración plasmática de K^+ ?

28-2. Un varón de 54 años de edad sin historia médica previa se queja de fatiga crónica. Los hallazgos exploratorios incluyen una tensión arterial de 100/60 y un aumento de la pigmentación cutánea. La turgencia cutánea es relativamente normal. Los datos de laboratorio son los siguientes:

| | | | |
|----------------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------|
| [Na ⁺] plasmático | = 130 meq/L | BUN | = 28 meq/dl |
| [K ⁺] | = 6,8 meq/L | [Creatinina] | = 1,2 meq/dl |
| [Cl ⁻] | = 100 meq/L | [Na ⁺] urinario | = 50 meq/L |
| [HCO ₃ ⁻] | = 20 meq/L | [K ⁺] urinario | = 34 meq/L |
| [Glucosa] | = 90 mg/dl | U _{osm} | = 550 mosmol/kg |

El electrocardiograma muestra ondas T levemente picudas en las derivaciones precordiales. La infusión de insulina y de glucosa en la proporción adecuada provocó un episodio de hipoglucemia.

- ¿La concentración urinaria de K^+ de 34 meq/L ayuda a establecer el diagnóstico correcto?
- ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- ¿Cómo trataría a este paciente?

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicolis GL, Kahn T, Sanchez A, Gabrilove JL. Glucose-induced hyperkalemia in diabetic subjects. *Arch Intern Med* 141:49, 1981.
2. Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine* 60:339, 1981.
3. Brown RS. Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int* 30:116, 1986.
4. Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na,K-pump in skeletal muscle. *Kidney Int* 35:1, 1989.
5. DeFronzo RA, Lee R, Jones A, Bia M. Effect of insulinopenia and adrenal hormone deficiency on acute potassium tolerance. *Kidney Int* 17:586, 1980.
6. DeFronzo R, Taufield P, Black H, et al. Impaired renal tubular potassium secretion in sickle cell disease. *Ann Intern Med* 90:310, 1979.
7. Winkler AW, Hoff HE, Smith PK. The toxicity of orally administered potassium salts in renal insufficiency. *J Clin Invest* 20:119, 1941.
8. Rabinowitz L. Aldosterone and potassium homeostasis. *Kidney Int* 49:1738, 1996.
9. Young DB, Paulsen AW. Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. *Am J Physiol* 244:F28, 1983.
10. Young DB. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. *Am J Physiol* 255:F811, 1988.
11. Sansom S, Muto S, Giebisch G. Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. *Am J Physiol* 253:F753, 1987.
12. Muto S, Sansom S, Giebisch G. Effects of a high potassium diet on electrical properties of cortical collecting ducts from adrenalectomized rabbits. *J Clin Invest* 81:376, 1988.
13. Talbott JH, Schwab RS. Recent advances in the biochemistry and therapeutics of potassium salts. *N Engl J Med* 222:585, 1940.
14. Rabelink TJ, Koomans HA, Hené RJ, Dorhout Mees EJ. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int* 38:942, 1990.
15. Stanton BA. Renal potassium transport: Morphological and functional adaptations. *Am J Physiol* 257:R989, 1989.
16. Alexander EA, Levinsky NG. An extrarenal mechanism of potassium adaptation. *J Clin Invest* 47:740, 1968.
17. Spital A, Sterns RH. Paradoxical potassium depletion: A renal mechanism for extrarenal potassium adaptation. *Kidney Int* 30:532, 1986.
18. Foster ES, Jones WJ, Hayslett JP, Binder HJ. Role of aldosterone and dietary potassium in potassium adaptation in the distal colon of the rat. *Gastroenterology* 88:1985, 1985.
19. Stanton BA, Biemesderfer D, Wade JB, Giebisch G. Structural and functional study of the rat distal nephron: Effects of potassium adaptation and depletion. *Kidney Int* 19:36, 1981.
20. Stanton B, Pan L, Deetjen H, et al. Independent effects of aldosterone and potassium on induction of potassium adaptation in rat kidney. *J Clin Invest* 79:198, 1987.
21. Kashgarian M, Ardito T, Hirsch DJ, Hayslett JP. Response of collecting tubule cells to aldosterone and potassium loading. *Am J Physiol* 253:F8, 1987.
22. Garg LC, Narang N. Renal adaptation to potassium in the adrenalectomized rabbit: Role of distal tubular sodium-potassium adenosine triphosphatase. *J Clin Invest* 76:1065, 1985.
23. Doucet A, Katz AI. Renal potassium adaptation: Na-K-ATPase activity along the nephron after chronic potassium loading. *Am J Physiol* 238:F380, 1980.
24. Jackson CA. Rapid renal potassium adaptation in rats. *Am J Physiol* 263:F1098, 1992.
25. Schultze RG, Taggart DD, Shapiro H, et al. On the adaptation in potassium excretion associated with nephron reduction in the dog. *J Clin Invest* 50:1061, 1971.
26. Bourgoignie JJ, Kaplan M, Pincus J, et al. Renal handling of potassium in dogs with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 20:482, 1981.
27. Gonick HC, Kleeman CR, Rubini ME, Maxwell MH. Functional impairment in chronic renal disease: III. Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci* 261:281, 1971.

28. Schrier RW, Regal EM. Physiological role of aldosterone in sodium, water and potassium metabolism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1:156, 1972.
29. Schon DA, Silva P, Hayslett JP. Mechanism of potassium excretion in renal insufficiency. *Am J Physiol* 227:1323, 1974.
30. Bastl C, Hayslett JP, Binder HJ. Increased large intestinal secretion of potassium in renal insufficiency. *Kidney Int* 12:9, 1977.
31. Hayes CP Jr, Robinson RR. Fecal potassium excretion in patients on chronic intermittent hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 11:242, 1965.
32. Ponce SP, Hennings AC, Madias NE, Harrington JT. Drug-induced hyperkalemia. *Medicine* 64:357, 1985.
33. Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ. Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Arch Intern Med* 147:867, 1987.
34. Illingworth RN, Proudfoot AT. Rapid poisoning with slow-release potassium. *Br Med J* 2:485, 1980.
35. Moss MH, Rasen AR. Potassium toxicity due to intravenous penicillin therapy. *Pediatrics* 29:1032, 1962.
36. Kallen RJ, Rieger CHL, Cohen HS, et al. Near-fatal hyperkalemia due to ingestion of salt substitute by an adult. *JAMA* 235:2125, 1976.
37. Scanlon JW, Krakaur R. Hyperkalemia following exchange transfusion. *J Pediatr* 96:108, 1980.
38. Simon GE, Bove JR. The potassium load from blood transfusion. *Postgrad Med* 49:61, 1971.
39. LeVeen HH, Posternack HS, Lustrin I, et al. Hemorrhage and transfusion as the major cause of cardiac arrest. *JAMA* 173:770, 1960.
40. Lawson DH. Adverse reactions to potassium chloride. *Q J Med* 43:433, 1974.
41. Greenblatt DJ, Koch-Wesser J. Adverse reactions to spironolactone. *JAMA* 225:40, 1973.
42. Bay WH, Hartman JA. High potassium in low sodium soups (letter). *N Engl J Med* 308:1166, 1983.
43. Gelfand MC, Zarate A, Knepshield JH. Geophagia: A cause of life-threatening hyperkalemia in patients with chronic renal failure. *JAMA* 234:738, 1975.
44. Don BR, Sebastian A, Cheitlin M, et al. Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy. *N Engl J Med* 322:1290, 1990.
45. Hyman D, Kaplan NM. The difference between serum and plasma potassium (letter). *N Engl J Med* 313:642, 1985.
46. Graber M, Subramani K, Copish D, Schwab A. Thrombocytosis elevates serum potassium. *Am J Kidney Dis* 12:116, 1988.
47. Chumbley LC. Pseudohyperkalemia in acute myelocytic leukemia. *JAMA* 211:1007, 1970.
48. Bronson WR, DeVita VT, Carbone PP, Cotlove E. Pseudohyperkalemia due to release of potassium from white blood cells during clotting. *N Engl J Med* 274:369, 1966.
49. Hartmann RC, Auditore JV, Jackson DP. Studies on thrombocytosis: I. Hyperkalemia due to release of potassium from platelets during coagulation. *J Clin Invest* 37:699, 1958.
50. Stewart GW, Fyffe JA, Corrall RJM. Familial pseudohyperkalemia: A new syndrome. *Lancet* 2:175, 1979.
51. James DR, Stansbie D. Familial pseudohyperkalemia: Inhibition of erythrocyte K efflux at 4°C by quinine. *Clin Sci* 73:557, 1987.
52. Iolacson A, Stewart GW, Ajetunmbob S, et al. Familial pseudohyperkalemia maps to the same locus as dehydrated hereditary stomatocytosis (hereditary xerocytosis). *Blood* 93:3120, 1999.
53. Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 71:456, 1981.
54. Magner PO, Robinson L, Halperin RM, et al. The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: A re-evaluation. *Am J Kidney Dis* 11:220, 1988.
55. Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr. Renal potassium wasting in renal tubular acidosis (RTA): Its occurrence in types 1 and 2 RTA despite sustained correction of systemic acidosis. *J Clin Invest* 50:667, 1971.

56. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine* 65:163, 1986.
57. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: Clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* 51:73, 1972.
58. DeFronzo RA, Sherwin RS, Dillingham M, et al. Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism: Studies with somatostatin in normal dogs and in normal and diabetic human beings. *J Clin Invest* 61:472, 1978.
59. Viberti GC. Glucose-induced hyperkalemia: A hazard for diabetics? *Lancet* 1:690, 1978.
60. Goldfarb S, Cox M, Singer I, Goldberg M. Acute hyperkalemia induced by hyperglycemia: Hormonal mechanisms. *Ann Intern Med* 84:426, 1976.
61. Makoff DL, Da Silva JA, Rosenbaum BJ, et al. Hypertonic expansion: Acid-base and electrolyte changes. *Am J Physiol* 218:1201, 1970.
62. Conte G, Dal Canton A, Imperatore P, et al. Acute increase in plasma osmolality as a cause of hyperkalemia in patients with renal failure. *Kidney Int* 38:301, 1990.
63. Aviram A, Pfau A, Czackes JW, Ullman TD. Hyperosmolality with hyponatremia caused by inappropriate administration of mannitol. *Am J Med* 42:648, 1967.
64. Montoliu J, Revert L. Lethal hyperkalemia associated with severe hyperglycemia in diabetic patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 5:47, 1985.
65. Sharma AM, Thiede H, Keller F. Somatostatin-induced hyperkalemia in a patient on maintenance hemodialysis. *Nephron* 59:445, 1991.
66. Lordon RE, Burton JR. Post-traumatic renal failure in military personnel in Southeast Asia. *Am J Med* 53:137, 1972.
67. Arseneau JC, Bagley CM, Anderson T, Canellos GP. Hyperkalemia, a sequel to chemotherapy of Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1:10, 1973.
68. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 103:363, 1997.
69. Fortner RW, Nowakowski A, Carter CB, et al. Death due to overheated dialysate during dialysis. *Ann Intern Med* 73:443, 1970.
70. Schaller M-D, Fischer AP, Perret CH. Hyperkalemia: A prognostic factor during acute severe hypothermia. *JAMA* 264:1842, 1990.
71. Rosa RM, Silva P, Young JB, et al. Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med* 302:431, 1980.
72. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta₂-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 309:1414, 1983.
73. Williams ME, Gervino EV, Rosa RM, et al. Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. *N Engl J Med* 312:823, 1985.
74. Swenson ER. Severe hyperkalemia as a complication of timolol, a topically applied beta-adrenergic antagonist. *Arch Intern Med* 146:1220, 1986.
75. Carlsson E, Fellenius E, Lundborg P, Svensson L. β -adrenoceptor blockers, plasma potassium, and exercise (letter). *Lancet* 2:424, 1978.
76. Lim M, Linton RAF, Wolff CB, Band DM. Propranolol, exercise and arterial plasma potassium. *Lancet* 2:591, 1981.
77. Arthur S, Greenberg A. Hyperkalemia associated with intravenous labetalol for acute hypertension in renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 33:269, 1990.
78. Bethune DW, McKay R. Paradoxical changes in serum-potassium during cardiopulmonary bypass in association with non-cardioselective beta blockade. *Lancet* 2:380, 1978.
79. Castellino P, Bia MJ, DeFronzo RA. Adrenergic modulation of potassium metabolism in uremia. *Kidney Int* 37:793, 1990.
80. Daut J, Maier-Rudolph W, von Beckerath N, et al. Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science* 247:1341, 1990.
81. Knochel JP, Schlein EM. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest* 51:1750, 1972.

82. Sessard J, Vincent M, Annat G, Bizollon CA. A kinetic study of plasma renin and aldosterone during changes of posture in man. *J Clin Endocrinol Metab* 42:20, 1976.
83. Struthers AD, Quigley C, Brown MJ. Rapid changes in plasma potassium during a game of squash. *Clin Sci* 74:397, 1988.
84. Rose LI, Carroll DR, Lowe SL, et al. Serum electrolyte changes after marathon running. *J Appl Physiol* 29:449, 1970.
85. Thomson A, Kelly DT. Exercise stress-induced changes in systemic arterial potassium in angina pectoris. *Am J Cardiol* 63:1435, 1989.
86. Lindringer M, Heigenhauser GJF, McKelvie RS, Jones NL. Blood ion regulation during repeated maximal exercise and recovery in humans. *Am J Physiol* 262:R126, 1992.
87. Knochel JP, Blachley JD, Johnson JH, Carter NW. Muscle cell electrical hyperpolarization and reduced exercise hyperkalemia in physically conditioned dogs. *J Clin Invest* 75:740, 1985.
88. Ledingham IMA, MacVicar S, Watt I, Weston GA. Early resuscitation after marathon collapse. *Lancet* 2:1096, 1982.
89. McKechnie JK, Leary WP, Joubert SM. Some electrocardiographic and biochemical changes recorded in marathon runners. *S Afr Med J* 41:722: 1967.
90. Smith TW. Digitalis: Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med* 318:358, 1988.
91. Lown B, Black H, Moore FD. Digitalis, electrolytes and the surgical patient. *Am J Cardiol* 6:309, 1960.
92. Asplund J, Edhag O, Morgenson L, et al. Four cases of massive digitalis poisoning. *Acta Med Scand* 189:293, 1971.
93. Reza MJ, Kovick RB, Shine KI, Pearce ML. Massive intravenous digoxin overdosage. *N Engl J Med* 291:777, 1974.
94. Griggs RC, Ptacek LJ. Mutations of sodium channels in periodic paralysis: Can they explain the disease and predict treatment? *Neurology* 52:1309, 1999.
95. Gamstorp I, Hauge M, Helweg-Larsen HF, Mjones H. Adynamia episodica hereditaria: A disease clinically resembling familial periodic paralysis but characterized by increasing serum potassium during the paralytic attacks. *Am J Med* 23:385, 1957.
96. Fontaine B, Lapie P, Plassart E, et al. Periodic paralysis and voltage-gated ion channels. *Kidney Int* 49:9, 1996.
97. Clausen T, Wang P, Orskov H, Kristen O. Hyperkalemic periodic paralysis: Relationship between changes in plasma water, electrolytes, insulin, and catecholamines during attacks. *Scand J Clin Lab Invest* 40:211, 1980.
98. Rojas CV, Wang J, Schwartz LS, et al. A met-to-val mutation in the skeletal muscle Na⁺ channel α -subunit in hyperkalemic periodic paralysis. *Nature* 354:387, 1992.
99. Fontaine B, Khurana TS, Hoffman EP, et al. Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel α -subunit gene. *Science* 250:1000, 1990.
100. Rojas CV, Neely A, Velasco-Loyden G, et al. Hyperkalemic periodic paralysis M1592V mutation modifies activation in human skeletal muscle Na⁺ channel. *Am J Physiol* 276:C259, 1999.
101. Wang P, Clausen T. Treatment of attacks in hyperkalaemic familial periodic paralysis by inhalation of salbutamol. *Lancet* 1:221, 1976.
102. Streeten DH, Dalakos TG, Fellerman H. Studies on hyperkalemic periodic paralysis: Evidence of changes in plasma Na and Cl and induction of paralysis by adrenal glucocorticoids. *J Clin Invest* 50:142, 1971.
103. Lim M, Linton RAF, Band DM. Rise in plasma potassium during rewarming in open-heart surgery. *Lancet* 1:241, 1983.
104. Koht AL, Cerullo LJ, Land PC, Linde HW. Serum potassium levels during prolonged hypothermia. *Anesthesiology* 51(suppl): S203, 1979.
105. Bruining HA, Boelhouwer RU. Acute transient hypokalemia and body temperature (letter). *Lancet* 2:1283, 1982.
106. Birch AA, Mitchell GD, Playford GA, Lang CA. Changes in serum potassium response to succinylcholine following trauma. *JAMA* 210:490, 1969.

107. Cooperman LH. Succinylcholine-induced hyperkalemia in neuro-muscular disease. *JAMA* 213:1867, 1970.
108. Hertz P, Richardson JA. Arginine-induced hyperkalemia in renal failure patients. *Arch Intern Med* 130:778, 1972.
109. Bushinsky DA, Gennari FJ. Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. *Ann Intern Med* 89:632, 1978.
110. Caramelo C, Bello E, Ruiz E, et al. Hyperkalemia in patients infected with the human immunodeficiency virus: Involvement of a systemic mechanism. *Kidney Int* 56:198, 1999.
111. Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: Mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 6:1134, 1995.
112. Elkinton JR, Tarail R, Peters JP. Transfers of potassium in renal insufficiency. *J Clin Invest* 28:378, 1949.
113. Allon M. Treatment and prevention of hyperkalemia in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 43:1197, 1993.
114. Kleeman CR, Okun R, Heller RJ. The renal regulation of potassium in patients with chronic renal failure and the effect of diuretics on the excretion of these ions. *Ann N Y Acad Sci* 139:520, 1966.
115. Salem MM, Rosa RM, Batlle DC. Extrarenal potassium tolerance in chronic renal failure: Implications for the treatment of acute hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 18:421, 1991.
116. Bibrey GL, Carter NW, White MG, et al. Potassium deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 4:423, 1973.
117. Kahn T, Kaji M, Nicolis G, et al. Factors related to potassium transport in chronic stable renal disease in man. *Clin Sci* 54:661, 1978.
118. Bia MJ, DeFronzo RA. Extrarenal potassium homeostasis. *Am J Physiol* 240:F257, 1981.
119. Allon M, Dansby L, Shanklin N. Glucose modulation of the disposal of an acute potassium load in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 94:475, 1993.
120. Bonilla S, Goecke A, Bozzo S, et al. Effect of chronic renal failure on Na,K-ATPase $\alpha 1$ and $\alpha 2$ mRNA transcription in rat skeletal muscle. *J Clin Invest* 88:2137, 1991.
121. Alvestrand A, Wahren J, Smith D, DeFronzo RA. Insulin-mediated potassium uptake is normal in uremic and healthy subjects. *Am J Physiol* 246:E174, 1984.
122. Goecke IA, Bonilla S, Marusic ET, Alvo M. Enhanced insulin sensitivity in extrarenal potassium handling in uremic rats. *Kidney Int* 39:39, 1991.
123. Gifford JD, Rutsky EA, Kirk KA, McDaniel HG. Control of serum potassium during fasting in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 35:90, 1989.
124. Allon M, Takeshian A, Shanklin N. Effect of insulin-plus-glucose infusion with or without epinephrine on fasting hyperkalemia. *Kidney Int* 43:212, 1993.
125. Anderson HM, Laragh JH. Renal excretion of potassium in normal and sodium depleted dogs. *J Clin Invest* 37:323, 1958.
126. Malnic G, Klose RM, Giebisch G. Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron. *Am J Physiol* 211:529, 1966.
127. Danovitch GM, Bourgoignie JJ, Bricker NS. Reversibility of the "salt-losing" tendency of chronic renal failure. *N Engl J Med* 296:15, 1977.
128. Coleman AJ, Arias M, Carter NW, et al. The mechanism of salt-wasting in chronic renal disease. *J Clin Invest* 45:1116, 1966.
129. Popovtzer MM, Katz FH, Pinggera WF, et al. Hyperkalemia in salt-wasting nephropathy: Study of the mechanism. *Arch Intern Med* 132:203, 1973.
130. Chakko SC, Frutchey J, Gheorghiadu M. Life-threatening hyperkalemia in severe heart failure. *Am Heart J* 117:1083, 1989.
131. Oster JR, Materson BJ. Renal and electrolyte complications of congestive heart failure and effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Arch Intern Med* 152:704, 1992.
132. Glasgow BJ, Steinsapir KD, Anders K, Layfield LJ. Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 84:594, 1985.

133. Freda PU, Wardlaw SL, Brudney K, Goland RS. Clinical case seminar: Primary adrenal insufficiency in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: A report of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1540, 1994.
134. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 17:118, 1980.
135. DuBose TD Jr, Cafisch CR. Effective of selective aldosterone deficiency on acidification in nephron segments of the rat inner medulla. *J Clin Invest* 82:1624, 1988.
136. Gabow PA, Moore S, Schrier RW. Spironolactone-induced hyperchloremic acidosis in cirrhosis. *Ann Intern Med* 90:338, 1979.
137. Sebastian A, Schambelan M, Lindenfeld S, Morris RC Jr. Amelioration of metabolic acidosis with fluorocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 297:576, 1977.
138. Szymlan P, Better OS, Chaimowitz C, Rosler A. Role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 294:361, 1976.
139. Jaeger P, Karlmark B, Giebisch G. Ammonia transport in rat cortical tubule: Relationship to potassium metabolism. *Am J Physiol* 245:F593, 1983.
140. Altenberg GA, Aristimuno PC, Amorena CE, Taquini AC. Amiloride prevents the metabolic acidosis of a KCl load in nephrectomized rats. *Clin Sci* 76:649, 1989.
141. Fuller GR, MacLeod MB, Pitts RF. Influence of administration of potassium salts on the renal tubular reabsorption of bicarbonate. *Am J Physiol* 182:111, 1955.
142. DuBose TD Jr, Good DW. Effects of chronic hyperkalemia on renal production and proximal tubular transport of ammonium in rats. *Am J Physiol* 260:F680, 1991.
143. DuBose TD Jr, Good DW. Chronic hyperkalemia impairs ammonium transport and accumulation in the inner medulla of the rat. *J Clin Invest* 90:1443, 1992.
144. Schambelan M, Sebastian A, Biglieri E. Prevalence, pathogenesis, and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemia patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 17:89, 1980.
145. Kokko JP. Primary acquired hypoaldosteronism. *Kidney Int* 27:690, 1985.
146. Williams FA JR, Schamberlan M, Biglieri EG, Carey RM. Acquired primary hypoaldosteronism due to an isolated zona glomerulosa defect. *N Engl J Med* 309:1623, 1983.
147. Tuck ML, Mayes DM. Mineralocorticoid biosynthesis in patients with hyporeninemic hypoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 50:341, 1980.
148. Kogishi T, Morimoto S, Uchida K. Unresponsiveness of plasma mineralocorticoids to angiotensin II in diabetic patients with asymptomatic normoreninemic hypoaldosteronism. *J Lab Clin Med* 105:195, 1985.
149. Bayard F, Cooke C, Tiller D, et al. The regulation of aldosterone secretion in anephric man. *J Clin Invest* 50:1585, 1971.
150. Azukizawa S, Kaneko M, Nakano S, et al. Angiotensin II receptor and postreceptor events in adrenal zona glomerulosa cells from streptozotocin-induced diabetic rats with hypoaldosteronism. *Endocrinology* 129:2729, 1991.
151. Perez GO, Lesprier L, Jacobi J, et al. Hyporeninemia and hypoaldosteronism in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 137:852, 1977.
152. Beretta-Piccoli C, Weidmann P, Keusch G. Responsiveness of plasma renin and aldosterone in diabetes mellitus. *Kidney Int* 20:259, 1981.
153. Nadler JL, Lee FO, Hsueh W, Horton R. Evidence of prostacyclin deficiency in the syndrome of hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 314:1015, 1986.
154. Campbell WB, Gomez-Sanchez CE, Adams BV, et al. Attenuation of angiotensin II- and III-induced aldosterone released by prostaglandin synthesis inhibitors. *J Clin Invest* 64:1552, 1979.
155. Tan SY, Shapiro R, Franco R, et al. Indomethacin-induced prostaglandin inhibition with hyperkalemia: A reversible cause of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Ann Intern Med* 90:783, 1979.
156. Ruilope LM, Robles RG, Paya C, et al. Effects of long-term treatment with indomethacin on renal function. *Hypertension* 8:677, 1986.
157. Zimran A, Dramer M, Plaskin M, Hershko C. Incidence of hyperkalaemia induced by indomethacin in a hospital population. *Br Med J* 291:107, 1985.

158. Clark BA, Brown RS, Epstein FH. Effect of atrial natriuretic peptide on potassium-stimulated aldosterone secretion: Potential relevance to hypoaldosteronism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 75:399, 1992.
159. Rodriguez-Iturbe B, Colic D, Parra G, Gutkowska J. Atrial natriuretic factor in the acute nephritic and nephrotic syndromes. *Kidney Int* 38:512, 1990.
160. Don BR, Schambelan M. Hyperkalemia in acute glomerulonephritis due to transient hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 38:1159, 1990.
161. Hsueh WA, Carlson EJ, Leutscher JA, Grislis G. Activation and characterization of inactive big renin in plasma of patients with diabetic nephropathy and unusual active renin. *J Clin Endocrinol Metab* 51:535, 1980.
162. Bryer-Ash M, Frazee EB, Luetscher JA. Plasma renin and prorenin (inactive renin) in diabetes mellitus: Effects of intravenous furosemide. *J Clin Endocrinol Metab* 66:454, 1988.
163. Sowers JR, Beck FW, Waters BK, et al. Studies of renin activation and aldosterone and 18-hydroxycorticosterone synthesis in hyporeninemic hypoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 61:60, 1985.
164. Rebuffat P, Belloni AS, Malendowicz LK, et al. Zona glomerulosa atrophy and function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocrinology* 123:949, 1988.
165. Textor SC, Bravo EL, Fouad FM, Tarazi RC. Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* 73:719, 1982.
166. Burnakis TG, Mioduch HJ. Combined therapy with captopril and potassium supplementation: A potential for hyperkalemia. *Arch Intern Med* 144:2371, 1984.
167. Kalin MF, Poretsky L, Seres DS, Zumoff B. Hyporeninemic hypoaldosteronism associated with AIDS. *Am J Med* 82:1035, 1987.
168. Bantle JP, Nath KA, Sutherland DER, et al. Effect of cyclosporine on the renin-angiotensin system and potassium excretion in renal transplant recipients. *Arch Intern Med* 145:505, 1985.
169. Kamel KS, Ethier JH, Quaggin S, et al. Studies to determine the basis for hyperkalemia in recipients of a renal transplant who are treated with cyclosporine. *J Am Soc Nephrol* 2:1279, 1992.
170. Tumlin JA, Sands JM. Nephron segment-specific inhibition of Na^+ - K^+ -ATPase activity by cyclosporin A. *Kidney Int* 43:246, 1993.
171. Ling BN, Eaton DC. Cyclosporin A inhibits apical secretory K^+ channels in rabbit cortical collecting tubule principal cells. *Kidney Int* 44:974, 1993.
172. Kifor I, Moore TJ, Fallo F, et al. Potassium-stimulated angiotensin release from superfused adrenal capsules and enzymatically digested cells of the zona glomerulosa. *Endocrinology* 129:823, 1991.
173. Pratt J. Role of angiotensin II in potassium-mediated stimulation of aldosterone secretion in the dog. *J Clin Invest* 70:667, 1982.
174. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341:709, 1999.
175. Glasscock RJ, Cohen AH, Danovitch G, Parsa KP. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the kidney. *Ann Intern Med* 112:35, 1990.
176. Caramelo C, Bello E, Ruiz E, et al. Hyperkalemia in patients infected with the human immunodeficiency virus: Involvement of systemic mechanism. *Kidney Int* 56:198, 1999.
177. Orth DN. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease), in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
178. Song YH, Connor EL, Muir A, et al. Autoantibody epitope mapping of the 21-hydroxylase antigen in autoimmune Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1108, 1994.
179. Chen S, Sawicka J, Betterle C, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1871, 1996.
180. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 316:1519, 1987.

181. Ganong WF, Coultan L, Alpert AB, Less TC. ACTH and the regulation of adrenocortic secretion. *N Engl J Med* 290:1006, 1974.
182. Kovacs WJ, Orth DN. Adrenal steroid biosynthesis and congenital adrenal hyperplasia, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
183. White PC. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* 331:250, 1994.
184. Taymans SE, Pack S, Pak E, et al. Human CYP11B2 (aldosterone synthase) maps to chromosome 8q24.3. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1033, 1998.
185. Shibata H, Ogishima T, Mitani F, et al. Regulation of aldosterone synthase cytochrome P450 in rat adrenals by angiotensin II and potassium. *Endocrinology* 128:2534, 1991.
186. Ulick S, Wang JZ, Morton DH. The biochemical phenotypes of two inborn errors in the biosynthesis of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1415, 1992.
187. Kovacs WJ, Orth DN. Congenital adrenal hyperplasia due to CYP11B1 (11-beta-hydroxylase) deficiency, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
188. Shizuta Y, Kawamoto T, Mitsuuchi Y, et al. Inborn errors of aldosterone biosynthesis in humans. *Steroids* 60:15, 1995.
189. Veldhuis JD, Melby JC. Isolated aldosterone deficiency in man: Acquired and inborn errors in the biosynthesis or action of aldosterone. *Endocr Rev* 2:495, 1986.
190. Kovacs WJ, Orth DN. Congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 (21-hydroxylase) deficiency, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
191. O'Kelly R, Magee F, McKenna TJ. Routine heparin therapy inhibits adrenal aldosterone production. *J Clin Endocrinol Metab* 56:108, 1983.
192. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 98:575, 1995.
193. Sequeira SJ, McKenna TJ. Chlorbutol, a new inhibitor of aldosterone biosynthesis identified during examination of heparin effect on aldosterone production. *J Clin Endocrinol Metab* 63:780, 1986.
194. Sherman RA, Ruddy MC. Suppression of aldosterone production by low-dose heparin. *Am Nephrol* 6:165, 1986.
195. Phelps KR, Oh MS, Carroll HJ. Heparin-induced hyperkalemia: Report of a case. *Nephrol* 25:254, 1980.
196. Biglieri EG, Slaton PE Jr, Silen WS, et al. Postoperative studies of adrenal function in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 26:553, 1966.
197. Bravo EL, Dustan HP, Tarazi RC. Selective hypoaldosteronism despite prolonged pre- and postoperative hyperreninemia in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 41:611, 1975.
198. Hollenberg NK, Mickiewicz C. Hyperkalemia in diabetes mellitus: Effect of a triamterene hydrochlorothiazide combination. *Arch Intern Med* 149:1327, 1989.
199. Choi M, Fernandez PC, Patnaik A, et al. Brief report: Trimethoprim-induced hyperkalemia in a patient with AIDS. *N Engl J Med* 328:703, 1993.
200. Greenberg S, Reiser IW, Chou SY, Porush JG. Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia. *Ann Intern Med* 119:291, 1993.
201. Velazquez H, Perazella M, Wright FS, Ellison DH. Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Ann Intern Med* 119:296, 1993.
202. Alappan R, Perazella MA, Buller GK. Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 124:316, 1996.
203. Perazella MA, Mahnensmith RL. Trimethoprim-sulfamethoxazole: Hyperkalemia is an important complication regardless of dose. *Clin Nephrol* 46:187, 1996.
204. Kleyman TR, Roberts C, Ling BN. A mechanism for pentamidine-induced hyperkalemia: Inhibition of distal nephron sodium transport. *Ann Intern Med* 122:103, 1995.
205. Marinella MA. Trimethoprim-induced hyperkalemia: An analysis of reported cases. *Gerontology* 45:209, 1999.
206. Oberfield SE, Levine LS, Carey RM, et al. Pseudohypoaldosteronism: Multiple target organ unresponsiveness to mineralocorticoid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 48:228, 1979.

207. Kuhnle U, Nielsen MD, Teitze H-U, et al. Pseudohypoaldosteronism in eight families: Different forms of inheritance are evidence for various genetic defects. *J Clin Endocrinol Metab* 70:638, 1990.
208. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, Castillo G. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy. *J Pediatr* 103:375, 1983.
209. Daughaday WH, Rendleman D. Severe symptomatic hyperkalemia in an adrenalectomized woman due to enhanced mineralocorticoid requirement. *Ann Intern Med* 66:1197, 1967.
210. Cogan MC, Arieff AI. Sodium wasting, acidosis and hyperkalemia induced by methicillin interstitial nephritis: Evidence for selective distal tubular dysfunction. *Am J Med* 64:500, 1978.
211. Luke RG, Allison ME, Davidson JF, Duquid WP. Hyperkalemia and renal tubular acidosis due to renal amyloidosis. *Ann Intern Med* 70:1211, 1969.
212. Hanukoglu A. Type I pseudohypoaldosteronism includes two clinically and genetically distinct entities with either renal or multiple target organ defects. *J Clin Endocrinol Metab* 73:936, 1991.
213. Rose BD. Genetic disorders of the renal sodium channel: Liddle's syndrome and pseudohypoaldosteronism, in Rose BD (ed): *UpToDate in Medicine*. Wellesley, MA, UpToDate, 2000.
214. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, et al. Mutations in the subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet* 12:248, 1996.
215. Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Boado AV, et al. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet* 19:279, 1998.
216. Arai K, Tsigos C, Suzuki Y, et al. Physiological and molecular aspects of mineralocorticoid action in pseudohypoaldosteronism: A responsiveness test and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1019, 1994.
217. Proesmans W, Geussens H, Corbeel L, Eeckels R. Pseudohypoaldosteronism. *Am J Dis Child* 126:510, 1973.
218. Schambelan M, Sebastian A, Rector FC Jr. Mineralocorticoid-resistant renal hyperkalemia without salt-wasting (type II pseudohypoaldosteronism): Role of increased renal chloride reabsorption. *Kidney Int* 19:716, 1981.
219. Gordon RD. Syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate. *Hypertension* 8:93, 1986.
220. Take C, Ikeda K, Kurasawa T, Kurokawa K. Increased chloride reabsorption as an inherited renal tubular defect in familial type II pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med* 324:472, 1991.
221. Mansfield TA, Simon DB, Farfel Z, et al. Multilocus linkage of familial hyperkalaemia and hypertension, pseudohypoaldosteronism type II, to chromosomes 1q31-42 and 17p11-q21. *Nat Genet* 16:202, 1997.
- 221a. Disse-Nicodeme S, Achard, JM, Desitter I, et al. A new locus on chromosome 12p13.3 for pseudohypoaldosteronism type II, an autosomal dominant form of hypertension. *Am J Human Genetics* 67:302, 2000.
222. Battle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 30:546, 1986.
223. Battle DC, Arruda JAL, Kurtzman NA. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med* 304:373, 1981.
224. Sabatini S, Kurtzman NA. Enzyme activity in obstructive uropathy: Basis for salt wastage and the acidification defect. *Kidney Int* 37:79, 1990.
225. Kimura H, Mujais SK. Cortical collecting duct Na-K pump in obstructive uropathy. *Am J Physiol* 258:F1320, 1990.
226. Battle DC, Itsarayoungyen K, Arruda JAL, Kurtzman NA. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis in sickle cell hemoglobinopathies. *Am J Med* 72:188, 1982.
227. Battle DC, Hizon M, Cohen E, et al. The use of the urine anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 318:594, 1988.

228. Schlueter W, Keilani T, Hizon M, et al. On the mechanism of impaired distal acidification in hyperkalemic renal tubular acidosis: Evaluation with amiloride and bumetanide. *J Am Soc Nephrol* 3:953, 1992.
229. DeFronzo RA, Cooke CR, Goldberg M, et al. Impaired renal tubular potassium secretion in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 86:268, 1977.
230. De Fronzo RA, Goldberg M, Cooke CR, et al. Investigations into mechanisms of hyperkalemia following renal transplantation. *Kidney Int* 11:357, 1977.
231. Lee FO, Quismorio FP, Troum OM. Mechanisms of hyperkalemia in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 148:397, 1988.
232. Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular Physiology*, 4th ed. St Louis, Mosby, 1981, pp. 7-17.
233. Epstein FH. Signs and symptoms of electrolyte disorders, in Maxwell MH, Kleeman CR (eds): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1980.
234. Finch CA, Sawyer CG, Flynn JM. Clinical syndrome of potassium intoxication. *Am J Med* 1:337, 1946.
235. Bele H, Hayes WL, Vosburgh J. Hyperkalemic paralysis due to adrenal insufficiency. *Arch Intern Med* 115:418, 1965.
236. Surawicz B. Relationship between electrocardiogram and electrolytes. *Am Heart J* 73:814, 1967.
237. Surawicz B, Chlebus H, Mazzoleni A. Hemodynamic and electrocardiographic effects of hyperpotassemia: Differences in response to slow and rapid increases in concentration of plasma K. *Am Heart J* 73:647, 1967.
238. Weidmann S. Membrane excitation in cardiac muscle. *Circulation* 24:499, 1961.
239. Sutton PMI, Taggart P, Spear DW, et al. Monophasic action potential recordings in response to graded hyperkalemia in dogs. *Am J Physiol* 256:H956, 1989.
240. Kuffler S, Nicholls JG. *From Neuron to Brain*. Saunderland, MA, Sinauer, 1976, chap. 6.
241. Catterall WA. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 242:50, 1988.
242. Goodyer AVN, Goodkind MJ, Stanley EJ. The effects of abnormal concentrations of the serum electrolytes on left ventricular function in the intact animal. *Am Heart J* 67:779, 1964.
243. Szerlip H, Weiss J, Singer I. Profound hyperkalemia without electrocardiographic changes. *Am J Kidney Dis* 7:461, 1986.
244. Braun HA, Van Horne R, Bettinger C, Bellet S. The influence of hypocalcemia induced by sodium ethylenediamine acetate on the toxicity of potassium: an experimental study. *J Lab Clin Med* 46:544, 1955.
245. Garcia-Palmieri MR. Reversal of hyperkalemic cardiotoxicity with hypertonic saline. *Am Heart J* 64:483, 1962.
246. Abrams WB, Lewis DW, Bellet S. The effect of acidosis and alkalosis on the plasma potassium concentration and the electrocardiogram in normal and potassium depleted dogs. *Am J Med Sci* 222:506, 1951.
247. Surawicz B, Gettes LS. Two mechanisms of cardiac arrest produced by potassium. *Circ Res* 12:415, 1963.
248. West ML, Marsden PA, Richardson RM, et al. New clinical approach to evaluate disorders of potassium excretion. *Miner Electrolyte Metab* 12:234, 1986.
249. Ethier JH, Kamel KS, Magner PO, et al. The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 15:309, 1990.
250. Weiner ID, Wingo CS. Hyperkalemia: A potential silent killer. *J Am Soc Nephrol* 9:1535, 1998.
251. Winkler AW, Hoff HE, Smith PK. Factors affecting the toxicity of potassium. *Am J Physiol* 127:430, 1939.
252. Zierler KL, Rabinowitz D. Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism: Persistence of its action on potassium and free fatty acids without its effects on glucose. *J Clin Invest* 43:950, 1964.
253. Ferrannini E, Taddei S, Santoro D, et al. Independent stimulation of glucose metabolism and Na⁺-K⁺ exchange by insulin in the human forearm. *Am J Physiol* 255:E953, 1988.

254. Clausen T, Flatman JA. Effect of insulin and epinephrine on $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ and glucose transport in soleus muscle. *Am J Physiol* 252:E492, 1987.
255. Lytton J, Lin JC, Guidotti G. Identification of two molecular forms of $(\text{Na}^+\text{-K}^+)\text{-ATPase}$ in rat adipocytes. Relation to insulin stimulation of the enzyme. *J Biol Chem* 260:1177, 1985.
256. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients: Causes and outcomes. *N Engl J Med* 315:1245, 1986.
257. Blumberg A, Weidmann P, Shaw S, Gnadinger M. Effect of various therapeutic approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure. *Am J Med* 85:507, 1988.
258. Fraley DS, Adler S. Correction of hyperkalemia by bicarbonate despite constant blood pH. *Kidney Int* 12:354, 1977.
259. Schwartz KC, Cohen BD, Lubash GD, Rubin AL. Severe acidosis and hyperpotassemia treated with sodium bicarbonate infusion. *Circulation* 19:215, 1959.
260. Blumberg A, Weidmann P, Ferrari P. Effect of prolonged bicarbonate administration on plasma potassium in terminal renal failure. *Kidney Int* 41:369, 1992.
261. Allon MA, Shanklin N. Effect of bicarbonate administration of plasma potassium in dialysis patients: Interactions with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis* 28:508, 1996.
- * 262. Ballantyne F III, Davis LD, Reynolds EW Jr. Cellular basis for reversal of hyperkalemic electrocardiographic changes by sodium. *Am J Physiol* 229:935, 1975.
263. Montoliu J, Lens KL, Revert L. Potassium lowering effect of albuterol for hyperkalemia in renal failure. *Arch Intern Med* 147:713, 1987.
264. Liou HH, Chiang SS, Wu SC, et al. Hypokalemic effects of intravenous infusion or nebulization of salbutamol in patients with chronic renal failure: Comparative study. *Am J Kidney Dis* 23:266, 1994.
265. Allon M, Shanklin N. Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal in men with end-stage renal disease. *Kidney Int* 40:1103, 1991.
266. Allon M, Copkney C. Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 38:869, 1990.
267. Sebastian A, Schambelan M. Amelioration of type 4 renal tubular acidosis in chronic renal failure with furosemide. *Kidney Int* 12:534, 1977.
268. Berlyne GM, Janab K, Manc MB. Dangers of resonium A in the treatment of hyperkalaemia in renal failure. *Lancet* 1:167, 1966.
269. Steinmetz PR, Kiley JE. Hyperkalemia in renal failure: The effectiveness of treatment depends on the gastrointestinal tract as a locus of exchange. *JAMA* 175:689, 1961.
270. Burnett RJ. Sodium polystyrene-sorbitol enemas (letter). *Ann Intern Med* 112:311, 1990.
271. Gerstman BB, Kirkman R, Platt R. Intestinal necrosis associated with postoperative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. *Am J Kidney Dis* 20:159, 1992.
272. Shephard KU. Cleansing enemas after sodium polystyrene sulfonate enemas (letter). *Ann Intern Med* 112:711, 1990.
273. Emmett D, Emmett M, Borejdo J, et al. Na polystyrene sulfonate resin/hypertonic sorbitol enema toxicity (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:439, 1995.
274. Nolph KD, Popovich RP, Ghods AJ, Twardowski Z. Determinants of low clearances of small solutes during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 13:117, 1978.

Soluciones a los problemas

29

CAPÍTULO 1

1.1. La excreción es equivalente a la filtración menos la reabsorción neta. Esta simple relación con frecuencia se pasa por alto clínicamente. La insuficiencia renal aguda, por ejemplo, se caracteriza por una baja tasa de filtración glomerular. En este contexto habitualmente se asume que un aumento en el flujo urinario representa un aumento en la filtración, y por lo tanto una mejoría de la función renal. Sin embargo, un descenso en la reabsorción sin que existan cambios en la filtración también puede producir un aumento en el flujo de orina. Estas distintas posibilidades pueden diferenciarse monitorizando la concentración plasmática de creatinina, un dato indirecto de la tasa de filtrado glomerular (véase Cap. 2). Si la filtración ha aumentado de forma significativa, se filtra y excreta más creatinina, lo que disminuye la concentración plasmática. Por el contrario, este parámetro permanecerá estable o ascenderá si ha tenido lugar una menor reabsorción.

CAPÍTULO 2

2.1. La tasa de filtración glomerular no puede ser estimada a partir de la concentración de creatinina sérica en este caso, dado que el paciente está en una situación estable.

2.2. La administración de dopamina:

(a) Aumenta el flujo renal por disminución de las resistencias vasculares.

(b) No modifica o produce un aumento poco significativo de la tasa de filtración glomerular, dado que la dilatación de la arteriola eferente tiende a disminuir la presión intraglomerular, contrarrestando el efecto de la dilatación de la arteriola aferente y el aumento de flujo.

(c) Reduce la fracción de filtración, porque se filtra una menor proporción del plasma que llega al glomérulo.

(d) Disminuye la concentración de albúmina peritubular, dado que una menor filtración produce una menor hemoconcentración del fluido filtrado que abandona el glomérulo. Esta respuesta puede en parte explicar la capacidad de la dopamina de disminuir la reabsorción proximal de sodio (véase pág. 208).

2.3. (a) Dado que dilatan de forma preferente la arteriola eferente, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tienden a disminuir la presión intraglomerular. En comparación, el efecto vasodilatador de la arteriola aferente de otros antihipertensivos permite que una mayor proporción de la tensión arterial sistémica se transmita al glomérulo, manteniendo por tanto la presión intraglomerular pese a la disminución de la tensión arterial sistémica.

(b) La «hipertensión» glomerular se cree que es un importante mediador de la lesión glomerular secundaria en una serie de enfermedades renales de lenta progresión, como la nefropatía diabética. Por lo tanto, la reducción de la presión intraglomerular con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina puede ser beneficiosa a largo plazo¹.

2.4. (a) El aclaramiento de creatinina se puede estimar a partir de

$$\begin{aligned} C_{cr} \text{ ml/min} &= \frac{U_{cr} \times V}{P_{cr}} \\ &= \frac{125 \text{ mg/dl} \times 800 \text{ ml/día}}{3,5 \text{ mg/dl} \times 1.440 \text{ min/día}} \\ &= 20 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

(b) La excreción total de creatinina es de 1.000 mg o 12,5 mg/kg/día. Esto probablemente represente una recogida incompleta (y por lo tanto una infravaloración del aclaramiento de creatinina), dado que una persona normal debe eliminar entre 20 y 25 mg/kg/día. Por otra parte, el aclaramiento de creatinina por sí mismo (incluso cuando se determina en condiciones óptimas) sobrevalora la verdadera tasa de filtración glomerular en pacientes con nefropatía, como resultado del aumento en la secreción de creatinina por la bomba de secreción de cationes orgánicos en el túbulo proximal.

CAPÍTULO 3

3.1. Debido al fenómeno del equilibrio tubuloglomerular, un aumento en la filtración glomerular sin alteración en el volumen:

(a) No tendrá efecto en la reabsorción fraccional de Na^+ .

(b) Aumentará la reabsorción absoluta de Na^+ , dado que se reabsorbe una fracción constante de una carga mayor.

3.2. Debido a la disminución de la actividad del intercambiador Na^+-H^+ , la hormona paratiroidea:

(a) Disminuye la reabsorción proximal de HCO_3^- , que está mediada en gran parte por el intercambiador Na^+-H^+ (véase Cap.10).

(b) Reduce tanto el transporte activo como el pasivo de Cl^- . En sujetos normales, el primer proceso tiene lugar por el gradiente favorable generado por la reabsorción preferente de HCO_3^- al principio del túbulo proximal, y el segundo proceso está mediado en parte por un intercambiador Cl^- formato que opera en paralelo con el intercambiador Na^+-H^+ .

(c) Disminuye la reabsorción proximal de agua, que sigue de forma pasiva el gradiente osmótico establecido por el transporte de NaCl y NaHCO_3 .

3.3. (a) La depleción de volumen lleva a un aumento en la reabsorción proximal de Na^+ y agua. El aumento en la retirada de agua aumenta la concentración de urea en el fluido tubular, aumentando la reabsorción pasiva de urea, lo cual disminuye la excreción de urea y aumenta el BUN.

(b) La tasa de filtración glomerular es probablemente normal o cercana a la normalidad, dado que no varía la concentración de creatinina.

(c) El aumento en la reabsorción de urato (promovido por el aumento en la reabsorción de Na^+) y la disminución en la secreción (debida a la competición con los aniones cetoácidos) lleva a una caída en la excreción de urato y a la aparición de hiperuricemia.

3.4. (a) El descenso en la concentración plasmática de HCO_3^- lleva a una reducción en el HCO_3^- filtrado y por lo tanto en la reabsorción proximal de HCO_3^- . Esto se asocia con un descenso en la reabsorción proximal de NaCl , dado que la reabsorción de HCO_3^- por el intercambiador Na^+-H^+ promueve el transporte tanto pasivo como activo de Cl^- (el último en parte a través del intercambiador Cl^- formato que opera en paralelo con el intercambiador Na^+-H^+).

(b) La reabsorción proximal de citrato aumentará; la caída en el pH asociada a la acidosis metabólica parece actuar en parte convirtiendo el citrato³⁻ en la forma citrato²⁻, más fácilmente reabsorbible.

(c) La formación de cálculos aumenta en la acidosis tubular renal distal (véase pág. 618). Diversos factores contribuyen a la aparición de esta complicación, incluyendo el pH urinario alto (que promueve la precipitación de fosfato de calcio) y la reducción en la excreción de citrato (dado que el citrato es habitualmente un potente inhibidor de la formación de cálculos cálcicos al formar un complejo no disociable pero soluble con el calcio). El tamponamiento por parte del hueso del exceso de ácido puede desempeñar un papel en el aumento de la liberación de calcio del hueso y el subsecuente aumento en la excreción urinaria de calcio.

CAPÍTULO 4

4.1. Los dos factores fundamentales en la generación del gradiente osmótico medular son la reabsorción de NaCl sin agua en la porción medular del brazo ascendente, y el paso de urea desde el túbulo colector medular al intersticio. Los capilares de los vasos rectos también tienen un importante papel minimizando la retirada del exceso de solutos.

4.2. La reabsorción de NaCl sin agua en la porción medular del brazo ascendente tiene dos efectos: (1) el intersticio medular se vuelve hipertónico, y (2) el fluido tubular se diluye. Por lo tanto, este paso es fundamental tanto en la concentración como en la dilución.

La reabsorción de NaCl sin agua en la porción cortical del brazo ascendente y en el túbulo distal disminuye aún más la osmolalidad de la orina y contribuye a la dilución urinaria. Dado que el flujo sanguíneo cortical es muy bajo, el intersticio cortical no se vuelve hipertónico y la concentración urinaria no se ve afectada de forma directa.

4.3. (a) La capacidad de concentración se verá aumentada como resultado del aumento en la acumulación de solutos en el intersticio.

(b) La reabsorción a través de la porción ascendente gruesa es flujo-dependiente, estando limitada por el máximo gradiente de Na^+ entre el fluido tubular y el plasma que se pueda alcanzar. Puede, por ejemplo, que la concentración mínima de Na^+ que se puede alcanzar en el fluido tubular al final de la porción cortical ascendente gruesa sea de 75 meq/L. Por lo tanto, el aumento de reabsorción de NaCl en la zona medular lleva a un descenso de la reabsorción en la zona cortical, dado que el gradiente limitante no puede ser sobrepasado. El efecto neto es que la ADH ha redistribuido parte del transporte de NaCl de la corteza a la médula; por tanto, aumenta la capacidad de concentración sin alterar la reabsorción total de Na^+ .

4.4. A partir de las respuestas de la pregunta 4.2, un diurético que inhiba a la vez la concentración y la dilución ha de actuar en la porción medular ascendente gruesa. En comparación, un diurético que afecte a la dilución pero no altere la concentración probablemente actúe a la altura de la porción cortical ascendente o en el túbulo distal. De este modo, el efecto de los diuréticos en la concentración y la dilución es uno de los métodos para averiguar su sitio de acción en la nefrona (véase Cap. 15).

4.5. El fluido que abandona el túbulo proximal es isoosmótico con respecto al plasma. En la rama descendente, la equilibración osmótica con el intersticio lleva a la reabsorción de agua. Por lo tanto, cualquier factor que disminuya la hipertonicidad medular también reducirá el transporte de agua en la rama descendente. Esto sucede en la diuresis osmótica, porque el aumento asociado en el flujo sanguíneo medular arrastra parte de los solutos medulares. En la diabetes insípida central se produce un hecho similar, porque la ausencia de ADH disminuye la acumulación de urea en el intersticio (Figs. 4-10 y 4-11).

4.6. La generación y la subsecuente eliminación de urea disminuyen en dietas pobres en proteínas. Por lo tanto, se acumula menos urea en el intersticio, lo que produce un pequeño descenso en la capacidad de concentrar la orina².

CAPÍTULO 6

6.1. La secreción de renina disminuye por un adenoma adrenal autónomo, probablemente debido a la expansión de volumen inducida por la retención inicial de Na^+ y agua. En comparación, la liberación de renina se ve aumentada por la depleción de volumen, y el incremento secundario de la angiotensina II es el responsable del hiperaldosteronismo secundario.

6.2. La secreción de ADH se estimula por una elevación de la P_{osm} efectiva. Dado que la urea es un osmol ineficaz, una elevación del BUN no aumenta la P_{osm} efectiva o la liberación de ADH.

6.3. La pérdida de agua en la orina inicialmente eleva la P_{osm} , resultando un potente estímulo para la sed. Así, los pacientes que carecen de ADH mantienen un balance de agua casi normal pese a unas pérdidas urinarias que pueden superar los 10 L/día.

6.4. Los mayores estímulos para la síntesis de calcitriol a nivel renal son la hormona paratiroidea y la hipofosfatemia. Por tanto, una dieta rica en fosfato y el hipoparatiroidismo (bien primario o inducido por una dieta rica en calcio) disminuirán la producción de calcitriol. La retención de fósforo es también responsable en gran parte de la disminución inicial en los niveles de calcitriol en los pacientes con insuficiencia renal. Esto se puede corregir, sin embargo, si se restringe la ingesta de fósforo, disminuyendo los niveles del mismo y permitiendo que se normalicen los niveles de calcitriol.

6.5 (a) Un aporte de Na^+ sin agua causará una expansión de volumen y una elevación del Na^+ plasmático y de la P_{osm} . Como resultado, los niveles de ADH y del ANP aumentarán y la secreción de aldosterona descenderá (véase pág. 238 para una revisión de la diferencia entre la regulación del volumen y la osmorregulación).

(b) Un aporte de agua se excretará rápidamente, dado que la caída resultante en la P_{osm} disminuirá la liberación de ADH, produciéndose la excreción de una orina muy diluida. Este proceso es tan eficiente que la secreción de ANP y aldosterona no se modifican.

(c) El suero salino isotónico expandirá el volumen sin afectar a la osmolalidad. Por lo tanto, el ANP aumentará, la aldosterona disminuirá y la ADH no se verá afectada.

(d) Una pérdida isoosmótica de volumen aumentará la secreción de aldosterona y ADH (esta última por medio de los receptores de volumen cardíacos y aórticos) y disminuirá la secreción de ANP.

6.6. La hipercalcemia disminuye de forma transitoria la concentración plasmática de Ca^{2+} . Sin embargo, esto estimula la secreción de PTH, que restablece la normocalcemia aumentando la reabsorción ósea y la absorción intestinal de Ca^{2+} , esta última por medio del aumento en la síntesis de calcitriol. En la nueva situación, el incremento en la excreción de Ca^{2+} se ve compensado por una absorción de Ca^{2+} más eficiente.

6.7. La aldosterona no eleva la concentración plasmática de Na^+ porque existe una retención equivalente de agua en los túbulos colectores si la ADH está presente. Si no existe ADH, la subsiguiente elevación en la concentración de Na^+ plasmático estimula la liberación de ADH y la sed, produciéndose también retención de agua.

6.8. Las prostaglandinas renales tienen una importante función en el mantenimiento de la perfusión renal en situaciones en las que existen niveles altos de los vasoconstrictores angiotensina II y noradrenalina. Esto ocurre en dietas pobres en sal, insuficiencia cardíaca o depleción de volumen debida a vómitos severos (a, d y e). En estos casos, un antiinflamatorio no esteroideo puede inducir isquemia renal y un descenso de la tasa de filtración glomerular.

CAPÍTULO 7

7.1. La concentración plasmática de Na^+ es el determinante primario de la P_{osm} , dado que las sales de Na^+ son los osmoles extracelulares más importantes. No existe, sin embargo, una relación predecible entre la concentración plasmática de Na^+ y el volumen extracelular: este está determinado por la cantidad total de Na^+ y agua existente, mientras que aquel está determinado por la proporción entre la cantidad de soluto ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) y de agua existentes.

7.2. La adición de glucosa al medio extracelular, como sucede en la diabetes mellitus mal controlada, produce (a) aumento de la P_{osm} y (b) salida de agua de las células, incrementando por lo tanto el volumen extracelular, reduciendo el volumen intracelular y disminuyendo la concentración plasmática de Na^+ (por dilución).

7.3. La P_{osm} puede ser calculada a partir de

$$P_{\text{osm}} \cong 2 \times [\text{Na}^+]_{\text{plasmático}} + \frac{\text{BUN}}{2,8} + \frac{[\text{glucosa}]}{1,8}$$

$$290 \cong 250 \frac{28}{2,8} + \frac{[\text{glucosa}]}{18}$$

$$[\text{Glucosa}] \geq 540 \text{ mg/dl}$$

7.4. (a) Un aumento en la tensión arterial apenas tendrá efecto en el volumen plasmático, debido a la autorregulación de la presión hidráulica capilar por el esfínter precapilar.

(b) Un descenso en la presión venosa reducirá la presión hidráulica del capilar, promoviendo el paso de fluido intersticial al capilar y la expansión del volumen plasmático.

(c) Una pequeña reducción en la concentración de albúmina plasmática apenas debe modificar el volumen plasmático. El gradiente de presión osmótica transcápilar permanece relativamente estable como resultado de un descenso paralelo en la presión oncótica intersticial. Tanto la eliminación de proteínas intersticiales por un aumento en el flujo linfático como la disminución del transporte de albúmina a través de la pared capilar (debido a la hipoalbuminemia) contribuyen a esta respuesta.

CAPÍTULO 8

8.1. (a) Un infarto agudo de miocardio inicialmente disminuirá el volumen circulante efectivo (por descenso en el gasto cardiaco) y la eliminación urinaria de Na^+ , sin afectar el volumen plasmático ni al volumen extracelular total.

(b) Una dieta alta en Na^+ expandirá los volúmenes plasmático, extracelular y circulatorio efectivo y aumentará la excreción urinaria de Na^+ .

(c) La retención de agua ingerida también expandirá los volúmenes plasmático, extracelular y circulatorio efectivo y aumentará la excreción urinaria de Na^+ .

8.2. La hipovolemia inducida por diuréticos estimula la liberación de renina. El consiguiente aumento en la formación de angiotensina II tenderá a aumentar la presión arterial, minimizando así el efecto hipotensor del diurético³.

8.3. (d) La tasa de excreción urinaria de Na^+ es generalmente el mejor estimador del volumen circulante efectivo, dado que refleja la valoración fisiológica por parte del riñón de la hemodinámica sistémica. Una tasa baja de excreción de Na^+ (una concentración urinaria menor de 25 mEq/L en ausencia de marcada poliuria) es generalmente diagnóstica de depleción de volumen, a menos que exista una isquemia renal selectiva debido a estenosis bilateral de las arterias renales o una enfermedad glomerular aguda. El gasto cardiaco, el volumen plasmático y la presión arterial son indicadores menos exactos. Por ejemplo, puede no existir una caída en la tensión arterial por un aumento compensador del tono simpático. Por otro lado, el gasto cardiaco puede estar elevado de forma engañosa en presencia de vasodilatación o fistulas arteriovenosas, como sucede en la cirrosis hepática.

8.4. En situación basal, la ingesta y excreción de Na^+ son equivalentes incluso en pacientes con tratamiento diurético. En este caso, el efecto natriurético del diurético está contrarrestado por la estimulación de la reabsorción de Na^+ , que puede estar inducida por los aumentos compensatorios de angiotensina II, aldosterona y noradrenalina. Se alcanza la nueva situación basal en unas dos semanas, siempre que la dosis diurética y la ingesta de Na^+ permanezcan relativamente estables (véase pág. 453).

8.5. (a) El suero salino isotónico expande el volumen sin afectar a la osmolalidad. Por lo tanto, el ANP y la aldosterona descenderán y la ADH no variará. El efecto neto es que el exceso de Na^+ será excretado de forma adecuada en una orina relativamente isoosmótica.

(b) Una carga de agua será rápidamente excretada, dado que el consiguiente descenso en la P_{osm} disminuirá la liberación de ADH. Esto lleva a un descenso en la U_{osm} con poca variación en la tasa de excreción de Na^+ (aunque la concentración de Na^+ urinario disminuirá por dilución).

(c) Una carga de Na^+ sin agua causará una expansión de volumen y una elevación de la concentración plasmática de Na^+ y de la P_{osm} , activando posteriormente los sistemas de regulación volumétricos y osmóticos. Como resultado, los niveles de ANP y ADH aumentarán y la secreción de aldosterona descenderá. En este contexto, tanto la concentración de Na^+ urinario como la U_{osm} ascenderán, permitiendo la excreción del exceso de Na^+ con poca pérdida de agua.

(d) El salino hipotónico causará expansión de volumen e hipoosmolalidad. Por lo tanto, el ANP y la excreción de Na^+ aumentarán, mientras que la aldosterona, la ADH y la U_{osm} descenderán. El efecto neto es que el exceso de Na^+ será excretado de forma apropiada en una orina diluida.

CAPÍTULO 9

9.1. La pérdida de fluido diarreico isoosmótico producirá: (a) una reducción en el volumen efectivo circulante, (b) una disminución de la excreción urinaria de Na^+ , (c y d) no tendrá efecto en la P_{osm} ni en la concentración plasmática de Na^+ , y (e y f) aumentará la

liberación de ADH y por consiguiente la U_{osm} . La ingestión de agua en este contexto producirá retención de la misma (debido a los altos niveles de ADH) e hiponatremia.

9.2. La concentración de $Na^+ + K^+$ en el fluido perdido es menor que la del plasma en este ejemplo. Como resultado, se pierde más agua que solutos. Dado que la concentración plasmática de Na^+ está generalmente determinada por

$$\text{Plasma } [Na^+] \cong \frac{Na_c^+ + K_c^+}{TBW}$$

la concentración plasmática de Na^+ aumentará.

9.3. No existe una relación predecible entre la concentración plasmática de Na^+ (que está regulada por la vía osmorreguladora) y la excreción urinaria de Na^+ (que está determinada por cambios en el volumen efectivo circulante).

9.4. Dos factores contribuyen a la incapacidad para excretar agua de forma normal en la depleción de volumen: el aumento en la secreción de ADH y la reducción en el aporte de fluido al segmento deluente de la porción ascendente del asa de Henle debido al aumento de reabsorción de Na^+ y agua.

9.5. La U_{osm} mínima no se ve afectada por la ingestión de cerveza. Sin embargo, el C_{H_2O} depende también de la tasa de excreción de solutos. Dado que la excreción de Na^+ , K^+ y urea es baja en un sujeto que ingiere exclusivamente cerveza, la excreción de solutos será baja también. Supongamos, por ejemplo, que la U_{osm} puede ser descendida a 75 mosm/kg, y que la P_{osm} es de 300 mosm/kg. El volumen de orina máximo en este contexto será de 10 litros en un sujeto normal que excrete 750 mosmol de soluto al día, pero será de sólo 3 litros en un bebedor de cerveza que excreta 225 mosmol de soluto. Los C_{H_2O} respectivos serán:

$$\begin{aligned} C_{H_2O} &= V \left(1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}} \right) \\ &= 10 \left(1 - \frac{75}{300} \right) \\ &= 7,5 \text{ litros en un sujeto normal} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C_{H_2O} &= 3 \left(1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}} \right) \\ &= 2,2 \text{ litros para un bebedor de cerveza} \end{aligned}$$

9.6. (a) Pese a que la U_{osm} es la misma en los dos ejemplos, hay importantes diferencias en la tasa de reabsorción de agua libre de electrólitos:

$$T_{C_{H_2O}}^e = V \left[\left(\frac{U_{Na^+} + K^+}{P_{Na^+}} \right) - 1 \right]$$

En el paciente con síndrome de secreción inadecuada de ADH,

$$T_{\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}}^e = 1 \left[\left(\frac{130}{130} \right) - 1 \right]$$

$$= 0$$

Por lo tanto, no existe reabsorción de agua libre de electrolitos en este contexto. En comparación, en el paciente con insuficiencia cardiaca,

$$T_{\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}}^e = 1 \left[\left(\frac{60}{130} \right) - 1 \right]$$

$$= -540 \text{ ml}$$

(b) Con niveles similares de ingesta de agua, el paciente con insuficiencia cardiaca tiene menor tendencia a retener agua y desarrollar hiponatremia, porque el riñón está excretando 540 ml de agua libre cada día (un valor negativo de reabsorción de agua libre representa excreción de agua libre).

CAPÍTULO 10

10.1. Los *buffers* minimizan las variaciones de la concentración de H^+ libre captando ($\text{H}^+ + \text{Buf} \rightarrow \text{HBuf}$) o liberando ($\text{HBuf} \rightarrow \text{H}^+ + \text{Buf}^-$) iones H^+ . La eficacia de un *buffer* viene determinada por la cantidad de *buffer* presente y la relación del pK_a del *buffer* con el pH de la solución. Además, la posibilidad de excretar CO_2 incrementa la eficacia del sistema *buffer* $\text{HCO}_3^- \text{-CO}_2$.

10.2. El descenso en la concentración plasmática de HCO_3^- se debe a las diferentes velocidades a las que el HCO_3^- administrado entra en los distintos compartimientos. El HCO_3^- aportado inicialmente está en el espacio vascular, produciendo un gran aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- . Después el HCO_3^- se equilibra con el total del fluido extracelular (en unos 15 minutos) y posteriormente con los *buffers* intracelulares (un proceso que tiene lugar en 2 a 4 horas). Ambos procesos reducen la concentración plasmática de HCO_3^- a su nivel basal. Como se expone en el Capítulo 11, el equilibrio ácido-base se restablece por medio de la excreción del exceso de HCO_3^- en la orina. Este efecto dependiente del tiempo del HCO_3^- exógeno pasa a tener relevancia clínica cuando se administra HCO_3^- para tratar una acidosis metabólica (véase Cap. 19). El incremento en la concentración plasmática de HCO_3^- y por lo tanto en el pH extracelular será mayor si se mide a los 15 minutos que tras la equilibración con los *buffers* intracelulares a las 2 a 4 horas. Por lo tanto, no debe asumirse que las determinaciones precoces (que sobrestiman la verdadera elevación de la concentración plasmática de HCO_3^-) representan la situación estable.

10.3. La cantidad de *buffers* intra y extracelulares disponibles determinará cuánta reducción se producirá en el pH. El mejor estimador de la capacidad *buffer* es la concentración plasmática inicial de HCO_3^- . Los pacientes con unos niveles basales bajos debido a una acidosis metabólica previa tienen una mayor tendencia a una reducción significativa del pH tras un aporte de ácido.

CAPÍTULO 11

11.1. La respuesta adaptativa primaria del riñón a una carga de ácido es incrementar la producción y excreción de NH_4^+ . Como resultado, la reducción en la excreción de acidez titulable tendrá poco efecto en el equilibrio ácido-base, dado que el aumento en la excreción de NH_4^+ compensa este defecto. En comparación, la capacidad de aumentar la excreción de acidez titulable es limitada. Por lo tanto, un descenso marcado en la excreción de NH_4^+ (como ocurre en la insuficiencia renal avanzada) lleva a una retención de H^+ y a una acidosis metabólica.

11.2. El tamponamiento del HCl y H_2SO_4 por NaHCO_3 conlleva la producción de NaCl y Na_2SO_4 . Cuando el NaCl llega a la nefrona distal la reabsorción de Na^+ se sigue de la de Cl^- . En comparación, el SO_4^{2-} es un anión no reabsorbible; por lo tanto la reabsorción distal de Na^+ produce un mayor potencial negativo intraluminal que promueve la acumulación luminal de H^+ . En este contexto, la concentración luminal relativamente baja de Cl^- contribuye al generar un gradiente favorable para la cosecreción de Cl^- con H^+ . El efecto neto es un incremento en la excreción de ácido, y por lo tanto un menor grado de acidosis metabólica con la administración de H_2SO_4 .

11.3. (a) La excreción neta de ácido equivale a:

$$\begin{aligned}\text{Excreción neta de ácido} &= \text{NH}_4^+ + \text{acidez titulable} - \text{HCO}_3^- \\ &= 80 \text{ meq/día en el sujeto normal} \\ &= 215 \text{ meq/día en el paciente con acidosis metabólica}\end{aligned}$$

(b) En comparación, la excreción total de H^+ es equivalente a:

$$\begin{aligned}\text{Excreción total de ácido} &= \text{reabsorción de HCO}_3^- + \text{NH}_4^+ + \text{acidez titulable} \\ &= 4.320 (180 \times 24) + 50 + 30 \\ &= 4.400 \text{ meq/día en el sujeto normal} \\ &= 1.080(180 \times 6) + 140 + 75 \\ &= 1.295 \text{ meq/día en el paciente con acidosis metabólica}\end{aligned}$$

La excreción neta de ácido aumenta de forma adecuada en la acidosis metabólica, aunque la excreción total de H^+ está disminuida como resultado de la marcada disminución en la carga de HCO_3^- filtrado.

11.4. Con un pH urinario de 5,80 y con 60 mmol de fosfato,

$$5,80 = 6,80 + \log \frac{x}{60 - x}$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = x = 5,45 \text{ mmol}$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4] = 60 - x = 54,55 \text{ mmol}$$

En el filtrado, sin embargo, el pH inicial era 7,40, similar al del plasma. Por lo tanto

$$7,40 = 6,80 + \log \frac{x}{60 - x}$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = 48 \text{ mmol}$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4] = 12 \text{ mmol}$$

Así, 42,55 mmol de HPO_4^{2-} (48 - 5,45) han sido convertidos en H_2PO_4^- por medio de los *bufers*; esta es la cantidad de acidez titulable excretada como H_2PO_4^- .

La acidez titulable se mide por el número de miliequivalentes de NaOH que han de añadirse a la orina ácida para llevar el pH a 7,40. La excreción de NH_4^+ no está incluida en esta titulación, dado que el pK_a del sistema NH_3 - NH_4^+ es de 9,0. Por lo tanto, elevar el pH urinario de 5,80 a 7,40 tendrá poco efecto en la proporción $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$.

11.5. En este contexto, la alcalosis metabólica persiste porque la depleción de volumen y Cl^- potencia la reabsorción de HCO_3^- , evitando así un exceso de excreción de HCO_3^- (véase Cap. 18).

CAPÍTULO 12

12.1. El déficit de aldosterona inicialmente disminuye la excreción urinaria de K^+ . Sin embargo, la consiguiente elevación de la concentración plasmática de K^+ es un estímulo directo para la secreción distal de K^+ , lo cual lleva a una nueva situación de equilibrio en la que la ingesta y la excreción son de nuevo equivalentes (véase Fig. 12-10).

12.2. El aumento en la ingesta de Na^+ aumenta también el flujo distal, llevando a un aumento en la secreción de K^+ y a hipopotasemia en pacientes con hiperaldosteronismo primario⁵. La pérdida de K^+ no se produce en sujetos sanos, dado que una dieta rica en Na^+ disminuye la liberación de aldosterona⁵.

12.3. La excreción urinaria de K^+ debería ser de cierta ayuda en este contexto, siendo menor de 25 meq/día con pérdidas extrarrenales (o con un diurético cuando se pasa el efecto farmacológico), pero por encima de este nivel con pérdida renal de K^+ .

12.4. La pérdida espontánea de K^+ con hipopotasemia no se produce en caso de depleción de volumen efectivo, porque el descenso de flujo distal contrarresta el efecto estimulante del hiperaldosteronismo secundario. Sin embargo, sí aumenta el flujo distal por un diurético de asa o una tiazida, aumentarán las pérdidas urinarias de K^+ y podrá descender la concentración plasmática de K^+ .

12.5. (a, c y posiblemente e) Un inhibidor de la enzima convertidora disminuye la liberación de aldosterona, un β -bloqueante impide la entrada de K^+ en las células tras un aporte de K^+ y la glucosa puede, en diabéticos, aumentar la concentración plasmática de K^+ al elevar tanto la glucemia como la osmolalidad plasmática (véase Fig. 12-7).

12.6. Habrá un escaso efecto directo sobre la excreción de K^+ , dado que el efecto estimulador del alto flujo distal está contrarrestado por la eliminación de ADH, que en condiciones normales promueve la secreción de K^+ . Sin embargo, en algunos pacientes puede haber pérdida de K^+ porque la concentración urinaria de K^+ no puede reducirse a menos de 5-10 meq/día. Por lo tanto, una diuresis de 10 L/día lleva a unas pérdidas obligadas de K^+ de 50 a 100 meq/día⁶.

CAPÍTULO 14

14.1. (a) El estado de *shock* probablemente se debe a un secuestro de volumen en el intestino infartado.

(b) La reposición de volumen debe hacerse con salino isotónico. La sangre no es necesaria inicialmente, dado que un hematócrito del 53 % sugiere hemoconcentración debido a una pérdida de líquido del espacio vascular.

(c) La alta concentración urinaria de Na^+ indica que es una natriuresis, no una diuresis de agua como en la diabetes insípida (véase Cap. 24 para una exposición del enfoque del paciente poliúrico). En este paciente, que tuvo un balance positivo de 7 litros previo a la cirugía, es probable que esta diuresis represente un intento apropiado de excretar el exceso de Na^+ ; las pérdidas verdaderas de Na^+ de esta magnitud son extremadamente infrecuentes.

(d) La terapia correcta es reponer con fluidos (como salino hipotónico a dosis de 50 a 100 ml/h), permitiendo al paciente conseguir balances negativos. Si la diuresis es apropiada, cesará espontáneamente sin que el paciente desarrolle signos de depleción de volumen, como disminución de la turgencia cutánea o hipotensión.

14.2. De cada litro de agua perdido, aproximadamente el 60 % procede de las células y el 40 % del espacio extracelular. Aunque el agua se pierde inicialmente a partir del espacio extracelular, el consiguiente aumento de la P_{osm} arrastra un volumen proporcional de agua fuera de las células. En comparación, cada litro de pérdidas isotónicas de Na^+ proviene exclusivamente del espacio extracelular, lo que produce una mayor reducción en el volumen extracelular y posiblemente también en la presión arterial.

14.3. No existe indicación de utilizar soluciones de glucosa pura en el tratamiento del *shock* hipovolémico, dado que únicamente el 40 % del líquido permanece en el espacio extracelular. Además, la retención de agua libre puede producir una hiponatremia sintomática. El suero salino isotónico es el fluido de elección; esto incluye a los pacientes con hipernatremia, dado que el salino isotónico aún será hipotónico respecto al plasma, y por lo tanto tenderá a disminuir la concentración plasmática de Na^+ hacia niveles normales.

14.4. (a) La repleción de volumen es la responsable del aumento en la excreción de Na^+ y en la diuresis.

(b) La presión venosa central por sí misma no es un determinante adecuado del volumen, dado que el rango normal es de entre 1 y 8 cm H_2O , por lo que 3 cm H_2O es normal en unos individuos y bajo en otros.

(c) La elevación en el BUN al ingreso representa la acumulación de urea durante 10 días como consecuencia de una reducción en la excreción de urea. Aunque se restableció la normovolemia en 18 horas, se necesita un periodo más largo para la excreción renal del exceso de urea.

14.5. (a) El paciente tiene una depleción de agua y Na^+ (hallazgos en la exploración física) y K^+ . Además, la hipernatremia indica que se ha perdido mayor cantidad de agua que

de soluto. Por lo tanto, el fluido de reposición ha de ser hipotónico y tiene que contener Na^+ y K^+ ; por ejemplo, se ha añadido salino al 0,225% con 20 a 40 meq de K^+ por litro. Esta solución puede ser administrada con seguridad a una velocidad inicial de 100 ml/h. (La fórmula para calcular la velocidad de corrección de la hipernatremia se expone en la pág. 776).

14.6. (a) Cualquier definición de hipotensión ha de relacionarse con la tensión arterial basal del paciente. Pese a que 110/70 parece normal, es probablemente baja en un paciente con antecedentes de hipertensión.

(b) La depleción de volumen por pérdidas insensibles debe acompañarse de un aumento en la concentración plasmática de Na^+ , dado que se ha perdido agua relativamente libre de soluto. La normalidad de la concentración de Na^+ indica que se han perdido Na^+ y agua en una proporción similar, y por lo tanto debe existir una fuente de pérdida de Na^+ . En este caso la historia de hipertensión y la existencia de hipopotasemia y alcalosis metabólica sugieren que la causa puede ser un tratamiento diurético.

CAPÍTULO 15

15.1. 1. (c) Las tiazidas son el tratamiento de elección en la litiasis hipercalcémica, porque disminuyen la excreción de calcio aumentando la reabsorción distal de Ca^{2+} y, por la depleción de volumen, aumentando la reabsorción proximal de Na^+ y el aumento secundario de la reabsorción de Ca^{2+} .

2. (d) La espironolactona es el tratamiento de elección en caso de cirrosis, por ser más efectiva que los diuréticos de asa (dado que no requiere secreción a la luz tubular), y por proteger frente a la aparición de alcalosis hipopotasémica, que puede precipitar el coma hepático en algunos casos.

3. (a) La acetazolamida produce pérdida preferencial de NaHCO_3 , corrigiendo tanto la alcalosis metabólica como la sobrecarga de fluidos.

4. (b) Los diuréticos de asa aumentan de forma directa la excreción de Ca^{2+} al disminuir la reabsorción pasiva de Ca^{2+} en el asa de Henle.

5. (b) Los diuréticos de asa también son útiles en pacientes hiponatémicos, que tienden a tener niveles altos de ADH y por lo tanto una retención inadecuada de agua. Interfiriendo con la reabsorción de NaCl en el asa, disminuyen la acumulación medular de solutos, la capacidad de concentración y el grado de retención de agua.

15.2. (a) La hipoalbuminemia limita el grado de unión a las proteínas, produciendo una distribución más amplia del diurético en el espacio extravascular y por lo tanto una llegada más lenta del mismo al riñón.

(b) Tanto la angiotensina II como la aldosterona potencian la reabsorción de Na^+ (en los túbulos proximal y colector, respectivamente), interfiriendo de forma directa con la respuesta natriurética del diurético.

(c) La hipotensión, por medio del fenómeno de la natriuresis de presión, aumenta la reabsorción de Na^+ , contrarrestando por lo tanto el efecto del diurético.

CAPÍTULO 16

16.1. (a y d) La perfusión tisular puede caer tras una utilización apropiada de diuréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca y cirrosis. Sin embargo, en caso de hipoalbuminemia leve o insuficiencia renal existe retención primaria renal de Na^+ , y la eliminación del exceso de fluido descenderá el volumen circulante efectivo de un nivel alto hacia la normalidad.

(b) Una reducción en el volumen circulante efectivo llevará de forma secuencial a un aumento en la reabsorción proximal de Na^+ y agua, una potenciación en la reabsorción pasiva proximal de urea y un aumento en el BUN. La concentración urinaria de Na^+ ya está disminuida (en ausencia de diuréticos) en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca y cirrosis, y una disminución pequeña posterior es difícil de detectar.

16.2. (a) La oliguria y la azotemia se deben a una depleción del volumen efectivo que resulta bien de un exceso de diuresis o bien de una disminución primaria en el gasto cardíaco tras el infarto de miocardio.

(b) No. Los pacientes con disfunción diastólica tienen una fracción de eyección normal, pero un gasto cardíaco bajo debido a una alteración en el llenado diastólico. Una moderada disminución de la fracción de eyección no implica necesariamente un descenso en el gasto cardíaco, dado que la dilatación cardíaca puede permitir que se mantenga un volumen de eyección normal pese a la disminución en la contractilidad.

(c) No. El daño primario del ventrículo izquierdo puede coexistir con una función ventricular derecha normal. Recuerde que una presión venosa yugular baja puede ser normal (el rango normal es de entre 1 y 8 cm de agua).

(d) El volumen extracelular de este sujeto previamente sano era normal al ingreso y debe haber descendido tras la eliminación de fluidos con el diurético.

(e) El tratamiento debe dirigirse a aumentar el volumen circulante efectivo hacia valores normales. Sin no existe evidencia de congestión pulmonar, el exceso de diuresis puede ser el principal problema, y la liberalización cautelosa de la ingesta de Na^+ puede restablecer la perfusión tisular normal. Si esto no es efectivo o existe congestión pulmonar, el tratamiento debe dirigirse a aumentar la función cardíaca y la consiguiente mejora de la perfusión renal con vasodilatadores o digitálicos.

CAPÍTULO 17

17.1. (a) 26 nanoeq/L ($40 \times 0,8 \times 0,8$).

(b) La concentración de H^+ es de 63 nanoeq/L a un pH de 7,20 ($40 \times 1,25 \times 1,25$) y de 80 nanoeq/L a un pH de 7,10 ($63 \times 1,25$). Por lo tanto, la concentración de H^+ a un pH de 7,15 es de 72 nanoeq/L [$63 + 0,5 \times (80-63)$].

(c) La concentración de H^+ a un pH de 7,30 es de 50 nanoeq/L ($40 \times 1,25$). Por lo tanto, a un pH de 7,24, la concentración de H^+ es de 59 nanoeq/L [$50 + 0,6 \times (63-50)$].

17.2. (a) Acidosis metabólica— pH bajo, concentración de HCO_3^- baja, reducción compensadora de la P_{CO_2} .

(b) Alcalosis respiratoria crónica- pH alto, P_{CO_2} baja, reducción compensadora en la concentración de HCO_3^- . Es reseñable que una concentración baja de HCO_3^- no implica necesariamente la existencia de acidosis metabólica.

(c) Acidosis mixta respiratoria y metabólica- pH bajo, P_{CO_2} alta, concentración de alta HCO_3^- .

(d) Alcalosis metabólica- pH bajo, concentración de HCO_3^- alta, elevación compensadora de la P_{CO_2} .

17.3. (a) Este paciente tiene una acidosis metabólica pura.

(b) Si la P_{CO_2} permanece constante, la concentración plasmática de HCO_3^- debe ser elevada a 5 meq/L para aumentar el pH a 7,20 (la concentración de H^+ equivale a 63 nanoeq/L).

$$63 = 24 \times \frac{13}{[HCO_3^-]}$$

$$[HCO_3^-] = 5 \text{ meq/L}$$

(c) A una P_{CO_2} de 18 mm Hg,

$$63 = 24 \times \frac{13}{[HCO_3^-]}$$

$$[HCO_3^-] = 6,9 \text{ meq/L}$$

Estos ejemplos ilustran que, en pacientes que son capaces de hiperventilar en respuesta a la acidosis metabólica, se precisa una pequeña elevación en la concentración plasmática de HCO_3^- para poner al paciente fuera de peligro.

CAPÍTULO 18

18.1. (a) La acidosis metabólica aguda se debe a la carga de citrato que suponen las transfusiones múltiples.

(b) El Na^+ urinario debe ser menor de 15 meq/L y el pH urinario ácido (debido a una reabsorción de HCO_3^- máxima), dado que existe depleción de volumen efectivo. Es posible, sin embargo, que la capacidad reabsortiva de HCO_3^- no esté lo suficientemente aumentada para reabsorber todo el marcado incremento en el HCO_3^- filtrado. En este contexto, la concentración urinaria de Na^+ y el pH pueden estar elevados por la excreción obligada de $NaHCO_3$. Un Cl^- urinario bajo seguirá estando presente, dado que el paciente sigue estando hipovolémico.

(c) La acetazolamida es la terapia de elección, tanto para eliminar el exceso de fluidos como para producir una diuresis preferencial de $NaHCO_3$. No está indicado aportar suero salino, dado que producirá un marcado aumento en la producción de ascitis.

18.2. (a) Este paciente está deplecionado tanto de volumen como de K^+ . Por lo tanto, el tratamiento debe consistir en suero salino hipotónico con 40 meq/L de K^+ (en forma de KCl).

(b) La corrección de la depleción de volumen y de Cl^- permitirá la excreción del exceso de HCO_3^- . Por lo tanto, el *gap* aniónico entre la alta concentración urinaria de Na^+ y K^+ y la baja concentración urinaria de Cl^- se debe de forma primaria al HCO_3^- . Si, por ejemplo, el pH urinario es de 7,8 (la concentración de H^+ equivale a 16 nanoeq/L) y la P_{CO_2} urinaria es de 46 mm Hg (similar a la P_{CO_2} venosa renal), entonces,

$$[\text{H}^+] = 24 \times \frac{\text{P}_{\text{CO}_2}}{[\text{HCO}_3^-]}$$

$$16 = 24 \times \frac{46}{[\text{HCO}_3^-]}$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 69 \text{ meq/L}$$

Es reseñable que la concentración urinaria de Cl^- sigue siendo baja en este paciente, lo que muestra la necesidad de aportar más fluidos y Cl^- ; la concentración urinaria de Na^+ no es un estimador preciso del volumen en este contexto, debido a que la excreción de HCO_3^- obliga a una pérdida de Na^+ .

18.3. (a) El diagnóstico diferencial de hipopotasemia inexplicada, pérdida urinaria de K^+ y alcalosis metabólica incluye el uso subrepticio de diuréticos o los vómitos (durante la fase de excreción de HCO_3^- en la que están aumentadas la excreción de Na^+ y K^+ (véase pág. 565), o alguna forma de hiperaldosteronismo primario. La normalidad de la presión arterial en este paciente excluye todas las posibilidades de ésta última entidad excepto el síndrome de Bartter.

(b) A continuación debe medirse la concentración urinaria de Cl^- . Un valor menor de 25 meq/L es muy sugestivo de vómitos (que existían en este caso), mientras que un valor mayor es consistente con el uso de diuréticos o el síndrome de Bartter. Las dos últimas posibilidades pueden diferenciarse con una determinación urinaria de diuréticos.

CAPÍTULO 19

19.1. (a) No. El pH extracelular no ha sido medido, por lo que el paciente puede tener una alcalosis respiratorio crónica con una reducción compensadora apropiada en la concentración plasmática de HCO_3^- .

(b) Sí. Pese a que el pH está relativamente bien mantenido, esto ocurre a costa de una marcada hiperventilación (la P_{CO_2} es de 14 mm Hg) que es probablemente sintomática. La administración de NaHCO_3 corregirá de forma parcial la acidosis, y por lo tanto el estímulo para la ventilación.

19.2. (a) Este paciente tiene una acidosis combinada, respiratoria y metabólica con *gap* aniónico alto, probablemente por acidosis láctica inducida por las convulsiones.

(b) No. El cese de la convulsión permitirá que el exceso de lactato sea metabolizado a HCO_3^- .

(c) No habrá cambios, dado que ni la acidosis láctica ni su corrección afectan a la distribución interna de K^+ .

19.3. (a) 3. La ATR de tipo 1 en adultos se asocia con una lenta pero progresiva disminución en la concentración plasmática de HCO_3^- al retenerse cada día parte de la ingesta de H^+ .

(b) 2. La ATR de tipo 1 en niños se asocia con una mayor disminución en la concentración plasmática de HCO_3^- porque el mayor pH urinario obliga a una pérdida fija de HCO_3^- .

(c) 1. La concentración plasmática de HCO_3^- disminuye rápidamente en la ATR de tipo 2 y después se estabiliza una vez que se alcanza un nivel reducido de la capacidad reabsortiva de HCO_3^- .

Con una concentración plasmática de HCO_3^- casi normal tras la administración de HCO_3^- , estas entidades pueden ser diferenciadas calculando la excreción fraccionada de HCO_3^- : menos del 3% en la ATR de tipo 1, del 5% al 10% en la ATR de tipo 1 infantil y más del 15% en la ATR de tipo 2 (véase Fig. 19-6).

19.4. (a) 2. El hipoaldosteronismo se asocia a hiperpotasemia, pH urinario ácido pero con un *gap* aniónico urinario positivo, dado que la hiperpotasemia altera la producción y excreción de NH_4^+ .

(b) 1. La diarrea puede producir hipopotasemia, que eleva tanto la producción como la excreción de NH_3 , elevando por tanto el pH urinario. Esta enfermedad se puede diferenciar de la ATR dado que la excreción de NH_4^+ está aumentada de forma apropiada, lo cual se plasma en un *gap* aniónico urinario negativo.

(c) 3. El pH urinario alto y el *gap* aniónico urinario positivo son sugestivos de ATR de tipo 1. El grado de acidosis metabólica es más severo de lo que es habitual en la ATR de tipo 2, que puede producir todos los demás hallazgos de este ejemplo.

19.5. (a) Este paciente tiene una acidosis mixta, metabólica y respiratoria, dado que una P_{CO_2} de 40 mm Hg es inapropiadamente alta en un paciente con una concentración plasmática de HCO_3^- de 9 meq/L. El valor esperado es de alrededor de 22 mm Hg, dado que la P_{CO_2} habitualmente desciende 1,2 mm Hg por cada meq/L de reducción en la concentración plasmática de HCO_3^- .

(b) La concentración de H^+ a un pH de 7,20 es de 63 meq/L. Por lo tanto,

$$[\text{H}^+] = 24 \times \frac{P_{\text{CO}_2}}{[\text{HCO}_3^-]}$$

$$63 = 24 \times \frac{40}{[\text{HCO}_3^-]}$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 15 \text{ meq/L}$$

(c) Con este grado de acidemia, el volumen de distribución inicial del exceso de ácido es del 50% al 70% del peso corporal. Por lo tanto,

$$\text{Déficit de } \text{HCO}_3^- = 0,6 \times 80 \times (13 - 9)$$

$$= 288 \text{ meq}$$

(d) La fórmula de arriba asume una situación estable. Dado que está perdiendo un litro de fluido diarreico por hora, hay una pérdida continua de HCO_3^- que no está siendo repuesta.

(e) El depósito corporal de K^+ probablemente esté disminuido. Está enmascarado porque la acidosis marcada produce una salida de K^+ fuera de las células, lo que lleva a una concentración plasmática inicial de K^+ normal.

19.6 (a) La acidosis metabólica en la insuficiencia renal se debe fundamentalmente a una disminución en la excreción de NH_4^+ , que impide la excreción urinaria del aporte ácido de la dieta.

(b) El segundo pH arterial fue medido sólo 30 minutos después de la administración de $NaHCO_3$, antes de la equilibración con los tampones intracelulares. Por lo tanto, la reducción posterior de la concentración plasmática de HCO_3^- y del pH probablemente reflejan el efecto del tamponamiento intracelular; además, la retención continuada de ácido puede haber contribuido.

CAPÍTULO 20

* **20.1.** Es más sencillo responder a esta pregunta determinando en primer lugar las alteraciones ácido-básicas de las tres gasometrías:

(a) El bajo pH y la alta P_{CO_2} corresponden a una acidosis respiratoria. La P_{CO_2} es 25 mm Hg más alta de lo normal; en la acidosis respiratoria crónica, esto debería venir asociado a una concentración plasmática de HCO_3^- de 33 meq/L (3,5 meq/L de aumento en la concentración plasmática de HCO_3^- por cada 10 mm Hg de elevación en la P_{CO_2}). Por lo tanto, una concentración de HCO_3^- de 37 meq/L representa una alcalosis metabólica añadida.

(b) A una P_{CO_2} de 60 mm Hg, la concentración plasmática de HCO_3^- debería ser más o menos de 26 meq/L en una acidosis respiratoria aguda (1 meq/L de aumento por cada 10 mm Hg de elevación de la P_{CO_2}), y de 31 meq/L en una acidosis respiratoria crónica. En consecuencia, la concentración de HCO_3^- de 26 meq/L puede reflejar tanto una acidosis respiratoria aguda no complicada como una acidosis respiratoria crónica con una acidosis metabólica sobreañadida (que hace disminuir la concentración de HCO_3^- de 31 a 26 meq/L).

(c) Acidosis respiratoria crónica no complicada o acidosis respiratoria aguda con una alcalosis metabólica añadida (que eleva la concentración de HCO_3^- de 26 a 32 meq/L).

El diagnóstico correcto puede hacerse correlacionando los datos de la historia con los datos de laboratorio:

1. Una bronquitis crónica más diarrea sugieren acidosis respiratoria crónica con una acidosis metabólica añadida, o (b).
2. La obesidad marcada sugiere hipercapnia, o (c).
3. El asma aguda severa sugiere acidosis respiratoria aguda, o (b).
4. Una bronquitis crónica más tratamiento con diuréticos sugiere una acidosis respiratoria crónica con una alcalosis metabólica sobreañadida, o (a).

20.2. (a) A partir de la historia y los datos de laboratorio, el diagnóstico más probable es acidosis respiratoria aguda sobreañadida a una acidosis respiratoria crónica (véase Fig. 20-6).

(b) Los pacientes con hipercapnia crónica dependen del estímulo de la hipoxemia para la ventilación, desaparece con la administración de oxígeno, produciendo más hipoventilación y un ascenso en la P_{CO_2} .

(c) El paciente no puede tolerar la administración de oxígeno, ni puede tolerar una P_{O_2} de 30 mm Hg en el aire de la habitación. Por lo tanto, se precisa de algún tipo de ventilación mecánica y probablemente de intubación endotraqueal.

(d) Una rápida normalización de la P_{CO_2} conducirá a una alcalosis posthipercápica, dado que persistirá la elevada concentración plasmática de HCO_3^- .

(e) La corrección de la alcalosis posthipercápica requiere tanto la excreción urinaria del exceso de HCO_3^- como de $NaHCO_3$. En presencia de depleción de volumen (baja concentración urinaria de Na^+), sin embargo, la excreción del HCO_3^- no tendrá lugar hasta que se restablezca la normovolemia.

20.3. (a) Alcalosis metabólica, con una P_{CO_2} elevada que refleja una apropiada compensación respiratoria.

(b) El gradiente (A-a) de oxígeno es de 13 mm Hg, lo que hace poco probable la existencia de enfermedad pulmonar subyacente e hipercapnia.

$$\begin{aligned} \text{Gradiente (A-a) } O_2 &= P_{I_{O_2}} - 1,25 P_{a_{CO_2}} - P_{a_{O_2}} \\ &= 150 - 64 - 73 \\ &= 13 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

CAPÍTULO 22

22.1. (a) La P_{osm} puede calcularse a partir de:

$$\begin{aligned} P_{osm} \text{ calculada} &= 2 \times [Na^+]_{\text{plasmático}} + \frac{BUN}{2,8} + \frac{[glucosa]}{18} \\ &= 250 + 50 + 6 \\ &= 306 \text{ mosmol/Kg} \end{aligned}$$

(b) No. La P_{osm} efectiva está reducida a 256 mosm/L, dado que debe restarse la contribución de los osmoles inefectivos de urea.

22.2. (a) La administración de fluidos isotónicos a un paciente que puede excretar únicamente una orina isoosmótica conducirá a la aparición de hiperosmolalidad y un incremento en la concentración plasmática de Na^+ , dado que no se aporta agua libre para reemplazar las pérdidas insensibles de agua por la piel y el tracto respiratorio.

(b) El salino al 0,45% con 77 meq/L de KCl es también un fluido isotónico, y por tanto tendrá un efecto osmótico equivalente. A primera vista, puede parecer que el aporte al medio extracelular de un fluido con una concentración de Na^+ menor que la del plasma (y que la del espacio extracelular) debería descender la concentración plasmática de Na^+ . Sin embargo, no todo este fluido permanece en el espacio extracelular. Esto se puede entender si se considera que cada litro del fluido añadido está formado por dos

componentes: 500 ml de salino isotónico, que permanece en el espacio extracelular, y 500 ml de KCl isotónico, que debe entrar en las células o ser excretado para evitar una hiperpotasemia letal.

Por lo tanto, el efecto osmótico de esta solución es similar a la del salino isotónico. En comparación, la administración de salino al 0,45 % disminuirá la P_{osm} y la concentración plasmática de Na^+ , dado que es un fluido hipotónico. Estos conceptos son clínicamente importantes, ya que la contribución osmótica de los fluidos con K^+ es habitualmente ignorada.

CAPÍTULO 23

23.1. Todos estos factores contribuyen a la hiponatremia. La hidroclorotiazida indujo depleción de volumen (hallazgos exploratorios y bajo Na^+ urinario), que intensificó la liberación de ADH (U_{osm} alta de 540 mosm/kg), produciendo retención de agua e hiponatremia. La pérdida de K^+ también contribuyó por medio del intercambio transcelular K^+ - Na^+ .

El tratamiento debe incluir la administración de Na^+ y K^+ en una solución hipertónica, como añadir 40 meq/L de KCl en cada litro de suero salino isotónico. No existe indicación para la restricción de agua, dado que el paciente tiene una depleción de volumen. Dada la alcalosis metabólica, debe administrarse KCl y no citrato potásico, (porque el citrato potásico es metabolizado a HCO_3^-). Asimismo debe evitarse el salino al 0,45 %, dado que es una solución hipotónica que disminuirá aún más la concentración plasmática de Na^+ .

23.2. En este paciente, la hiponatremia se debe a depleción de volumen, probablemente desencadenada por la terapia diurética para la hipertensión. Los hallazgos de la exploración física son sugestivos de hipovolemia, hipopotasemia y alta concentración plasmática de HCO_3^- , y son compatibles con este diagnóstico.

No existe pseudohiponatremia debida a manitol, dado que la P_{osm} es baja y es similar al valor calculado [P_{osm} calculada = $2 \times 120 + (125/18) + (15/2,8) = 252$ mos/kg]. Tampoco puede atribuirse la hiponatremia a un SIADH inducido por el infarto, dado que el paciente recibió después únicamente 100 ml de agua, una cantidad insuficiente para disminuir la concentración plasmática de Na^+ .

23.3. 1. (b) Este paciente edematoso tiene una sobrecarga de agua y de sodio, y debe ser tratado con restricción de agua y sodio.

2. (f) La combinación de hiponatremia marcada y una orina muy concentrada debe tratarse con salino hipertónico más un diurético de asa (como furosemida) para disminuir la U_{osm} .

3. (d) La depleción de volumen verdadera con hiponatremia leve ha de tratarse con salino isotónico.

4. (c) No se precisa tratamiento para una pseudohiponatremia (P_{osm} normal).

5. (b) Este paciente edematoso, como el que tenía insuficiencia renal, tiene una sobrecarga de sodio y agua.

6. (a o e) Tanto la restricción de volumen como la utilización de salino hipertónico son actitudes razonables en este paciente con sospecha de SIADH e hiponatremia asin-

tomática. No es necesario un diurético de asa, dado que la U_{osm} es de solamente 290 mosmol/kg.

23.4. (a) El diagnóstico más probable es SIADH secundario al carcinoma de células pequeñas.

(b) Debe administrarse salino hipertónico inicialmente a la vista de la marcada hiponatremia y los síntomas neurológicos. El déficit de sodio que debe corregirse para elevar la concentración plasmática de Na^+ hasta un nivel seguro (120 meq/L) puede estimarse a partir de

$$\begin{aligned} \text{Déficit de } Na^+ &= 0,6 \times 70 \times (120 - 105) \\ &= 630 \text{ meq} \end{aligned}$$

Se necesitan aproximadamente 1.200 ml de salino al 3%, que deben administrarse a 40 ml/h en unas 30 horas para elevar la concentración plasmática de Na^+ 0,5 meq/l/h. La furosemida potencia la eficacia de esta pauta descendiendo la U_{osm} , y aumentando así la excreción de agua libre.

23.5. La depleción de volumen aumenta la reabsorción proximal de Na^+ y de forma secundaria la de ácido úrico (véase pág. 90). El resultado es un incremento en la concentración plasmática de ácido úrico. En comparación, el SIADH se asocia inicialmente con expansión de volumen, incrementando la excreción de Na^+ y ácido úrico. Por lo tanto, la concentración plasmática de ácido úrico suele ser menor de 4 mg/dl en esta enfermedad⁷.

CAPÍTULO 24

24.1. (a) La polidipsia y la poliuria con una orina diluida se deben, bien a una polidipsia primaria, o bien a una diabetes insípida central o nefrogénica. La sarcoidosis puede producir cualquiera de estas enfermedades; las dos primeras por infiltración hipotalámica y la diabetes insípida nefrogénica por hipercalcemia⁸. La única pista para llegar al diagnóstico correcto es la baja concentración plasmática de Na^+ y la baja P_{osm} , que sugieren sobrecarga de agua debida a una polidipsia primaria.

(b) Se puede establecer el diagnóstico con el test de restricción de agua seguido de la administración de dDAVP o vasopresina acuosa después de alcanzar la U_{osm} máxima, o si la P_{osm} llega a 295 mosmol/kg.

24.2. (b y e) Los factores responsables de la hipernatremia en este paciente fueron las pérdidas insensibles de agua, que no fueron reemplazadas a causa de una disminución de la sed. La diarrea también pudo contribuir, si era una diarrea osmótica con una concentración de $(Na^+ + K^+)$ menor que la del plasma (véase pág. 293). En este contexto, se perdería más agua que solutos (promoviendo la aparición de hipernatremia), aunque el fluido diarreico fuera isoosmótico respecto al plasma.

La baja concentración urinaria de Na^+ en este paciente indica que existe depleción de volumen. No existe una relación predecible entre la concentración plasmática de Na^+ (un indicador de la osmolalidad) y la concentración urinaria de Na^+ (que varía en función del volumen circulante).

(d) El déficit de agua puede estimarse a partir de

$$\begin{aligned}\text{Déficit de agua} &= 0,4 \times 50 \times \left(\frac{174}{140} - 1 \right) \\ &= 5 \text{ litros}\end{aligned}$$

Este déficit debe reponerse de forma gradual en 68 h (34 meq/L de reducción en la concentración plasmática de Na^+ a 0,5 meq/L/h); por lo tanto, los fluidos deben administrarse a 75 ml/h. Deben reponerse también unos 40 ml/h por las continuas pérdidas insensibles, precisándose un total de 115 ml/h de agua libre. Además este paciente está deplecionado de Na^+ por causa de los diuréticos y la diarrea. Por lo tanto, debe iniciarse la reposición con salino al 0,225 %. Este fluido, sin embargo, sólo aporta tres cuartas partes de agua libre, por lo que deben administrarse 150 ml/h $[(4/3) \cdot 115]$ para aportar el agua libre necesaria.

24.3. (a) El diagnóstico de diabetes insípida central puede ser confirmado con la administración de dDAVP o vasopresina acuosa, que debe elevar la U_{osm} y descender el volumen urinario. No es necesario realizar el test de restricción de agua, dado que la P_{osm} ya es de 350 mosm/kg.

(b) El déficit de agua puede ser estimado a partir de

$$\begin{aligned}\text{Déficit de agua} &= 0,5 \times 70 \times \left(\frac{168}{140} - 1 \right) \\ &= 7 \text{ litros}\end{aligned}$$

(c) Este déficit debe ser reemplazado de forma gradual en 56 h a 125 ml/h. Otros 50 ml/h deben añadirse para reemplazar las continuas pérdidas insensibles. Por lo tanto, pueden administrarse 175 ml/h como suero glucosado. No existe pérdida de Na^+ y por tanto no es necesario administrar suero salino.

(d) El desarrollo tardío de hiponatremia se debe probablemente al SIADH. La administración de tanato oleoso de vasopresina produce niveles plasmáticos no suprimibles de ADH, que pueden llevar a una retención de agua si se toma demasiada agua.

CAPÍTULO 25

25.1. (a) El paciente tiene una cetoacidosis diabética y una alcalosis metabólica añadida debido a los vómitos. Es importante reseñar que el *gap* aniónico es de 28 meq/L (16 meq/L por encima de la normalidad), que debe ponerse en relación con una reducción en la concentración plasmática de HCO_3^- de unos 10 meq/L. El valor sustancialmente alto en este caso es indicativo de la alcalosis metabólica subyacente.

(b) La deshidratación es indudablemente responsable de la mayor parte del descenso en la función renal. Además, el acetoacetato se mide como creatinina en test de

laboratorio estándar, lo que lleva a una sobrevaloración de la concentración plasmática de creatinina.

(c) Los problemas electrolíticos principales en este paciente son la hipopotasemia y la depleción de volumen. La hiperglucemia y la acidosis metabólica son relativamente leves; no es necesario corregir de forma inmediata estas alteraciones con insulina y puede ser perjudicial al introducir K^+ en las células, posiblemente induciendo arritmias. Por lo tanto, el tratamiento inicial debe consistir en salino isotónico o hipotónico con 40 meq/L de KCl. Este régimen corregirá la hipopotasemia y la depleción de volumen, e irá mejorando lentamente la hiperglucemia, tanto por dilución como por mejorar la función renal, potenciando de este modo la excreción de glucosa.

El paciente debe asimismo comenzar con tratamiento antibiótico por la sospecha de pielonefritis aguda. Esta infección fue probablemente la responsable de la descompensación de la diabetes.

25.2. (a) La acidosis se debe a la retención de iones H^+ de los cetoácidos; los aniones asociados (β -hidroxiacetato y acetoacetato) fueron presumiblemente excretados en la orina, produciéndose una pequeña elevación del *gap* aniónico.

(b) El paciente debe recibir insulina con glucosa. Esto corregirá la cetoacidosis sin riesgo de hipoglucemia.

CAPÍTULO 26

26.1. (a) La corrección de la acidosis introducirá K^+ en las células, reduciendo aún más la concentración de K^+ . En este contexto, en el que la acidosis no es severa, debe evitarse la terapia con alcalinos hasta que se corrija al menos parcialmente la hipopotasemia con suplementos de K^+ .

(b) La hipocalcemia protege de los efectos de la hipopotasemia por medio de un mecanismo desconocido. Por lo tanto, el tratamiento de la hipopotasemia debe preceder a la corrección de la hipocalcemia.

Debe tenerse en cuenta que, por las mismas razones, la hipopotasemia protege contra los efectos neuromusculares de la hipocalcemia. Por lo tanto, incrementar la concentración de K^+ en este contexto puede precipitar la aparición de tetania hipocalcémica⁹. Sin embargo, esto supone un riesgo menor que la potencial aparición de arritmias cardíacas mortales inducidas por una hipopotasemia severa.

CAPÍTULO 27

27.1. (a) El diagnóstico diferencial de una hipopotasemia inexplicada, con pérdidas urinarias de K^+ y alcalosis metabólica, incluye la toma subrepticia de diuréticos y los vómitos (durante la fase de excreción de HCO_3^- en la que la excreción de Na^+ y K^+ están aumentadas; véase página 566) o alguna forma de hiperaldoosteronismo primario. La normalidad de la presión arterial en este paciente excluye todas las posibilidades de ésta última entidad, excepto el síndrome de Bartter.

(b) Estas enfermedades pueden distinguirse realizando el diagnóstico diferencial de una alcalosis metabólica y midiendo la concentración urinaria de Cl^- (ver Cap.18). Un valor menor de 25 meq/L es muy sugestivo de vómitos (que existían en este caso), mientras que un valor mayor es compatible con el uso de diuréticos o el síndrome de Bartter. Las dos últimas posibilidades pueden diferenciarse con una determinación urinaria de diuréticos.

27.2. (a) 3. La baja U_{osm} es compatible con una sobrecarga primaria de agua, que elimina la secreción de ADH. Aunque la concentración urinaria de K^+ está reducida de forma adecuada, el volumen urinario es probablemente muy alto, lo que produce una excreción absoluta de K^+ inadecuada.

(b) 2. El dato más sugerente de hipomagnesemia es la presencia de hipocalcemia.

(c) 1. Una acidosis metabólica con un pH urinario alto y un *gap* aniónico positivo (véase Cap. 19) es diagnóstica de una acidosis tubular renal.

(d) 4. Una acidosis metabólica con un pH urinario normal, un *gap* aniónico urinario apropiadamente negativo (que refleja el aumento adaptativo en la excreción de NH_4^+), y una concentración urinaria de K^+ baja es compatible con pérdidas extrarrenales de K^+ y HCO_3^- , como ocurre con el abuso de laxantes.

CAPÍTULO 28

28.1. (a) La insuficiencia renal subyacente, la depleción de volumen sobreañadida (debido a las pérdidas de Na^+ tras la instauración aguda de una dieta baja en Na^+) y la acidosis metabólica contribuyen. Sin embargo, muchos pacientes tienen estos problemas sin sufrir una hiperpotasemia que amenace sus vidas. Por lo tanto, debe interrogarse al paciente sobre aumentos en la ingesta de K^+ ; este paciente refirió utilizar grandes cantidades de un sustituto de la sal que contenía KCl.

(b) Por definición, la pseudohiperpotasemia no produce síntomas o signos de intoxicación por K^+ .

(c) El paciente tiene tanto debilidad muscular severa como cambios electrocardiográficos. Por lo tanto debe iniciarse el tratamiento con gluconato cálcico, seguido de glucosa, insulina y NaHCO_3 para meter de forma temporal K^+ en el interior de las células. Por ejemplo, 500 ml de glucosado al 10% con 10 unidades de insulina rápida más 45 meq de NaHCO_3 en unos 30 minutos disminuirá la concentración plasmática de K^+ , aumentará la concentración plasmática de Na^+ y producirá expansión de volumen. Debe administrarse sulfonato sódico de poliestireno por vía oral hasta conseguir eliminar el exceso de K^+ . No es necesaria la diálisis, dado que el paciente no tiene un fallo renal severo.

(d) La hiperpotasemia leve asintomática puede ser tratada con sulfonato sódico de poliestireno.

28.2. (a) Por definición, los pacientes con hiperpotasemia crónica tienen un defecto en la excreción renal de K^+ , dado que un sujeto normal eliminaría rápidamente el exceso de K^+ en la orina. Por lo tanto, una concentración urinaria de K^+ de 34 meq/L es inapropia-

damente baja. El gradiente transtubular de K^+ (GTTK) puede ser calculado en este paciente para valorar el grado del efecto de la aldosterona:

$$\begin{aligned} \text{GTTK} &= \left[U_{K^+} \div \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} \right] \div P_{K^+} \\ &= \left[34 \div \frac{550}{275} \right] \div 6,8 \\ &= 2,5 \end{aligned}$$

Donde 275 representa la P_{osm} calculada. El GTTK es bajo en este paciente, un hallazgo que es compatible con algún tipo de deficiencia o resistencia a los mineralocorticoides.

(b) Los hallazgos de baja tensión arterial, hiperpigmentación cutánea, bajo GTTK e hipoglucemia tras la administración de glucosa e insulina apuntan como diagnóstico más probable una insuficiencia adrenal primaria.

(c) De forma aguda, el sulfonato sódico de poliestireno puede ser administrado para disminuir la concentración plasmática de K^+ . De forma crónica, se precisará terapia sustitutiva mineral y glucocorticoide debido a la disfunción adrenal persistente.

BIBLIOGRAFÍA

- Jacobsen HR, Klahr S. Chronic renal failure: Pathophysiology; management. *Lancet* 338:419, 423, 1991.
- Epstein FH, Kleeman CR, Pursel S, Hendriks A. The effect of feeding protein and urea on the renal concentrating process. *J Clin Invest* 36:635, 1957.
- Vaughan ED Jr, Carey RM, Peach MJ, et al. The renin response to diuretic therapy: A limitation of antihypertensive potential. *Circ Res* 42:376, 1978.
- DeSousa RC, Harrington JT, Ricanati ES, et al. Renal regulation of acid-base equilibrium during administration of mineral acid. *J Clin Invest* 53:465, 1974.
- George JM, Wright L, Bell NH, Bartter FC. The syndrome of primary aldosteronism. *Am J Med* 48:343, 1970.
- Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, et al. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med* 140:1639, 1980.
- Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 301:528, 1979.
- Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N Engl J Med* 303:1078, 1980.
- Engel FL, Martin SP, Taylor H. On the relation of potassium to the neurologic manifestations of hypocalcemic tetany. *Bull Johns Hopkins Hosp* 84:295, 1949.

Resumen de ecuaciones y fórmulas

UNIDADES DE MEDIDA

$$\text{mmol/L} = \frac{\text{mg/dL} \times 10}{\text{peso molecular}}$$

$$\text{meq/L} = \text{mmol/L} \times \text{valencia}$$

$$\text{mosmol/kg} = n \times \text{mmol/L}$$

donde n = número de partículas disociables por molécula.

FUNCIÓN TUBULAR RENAL

Las modificaciones de la reabsorción tubular son el mejor mecanismo por el cual los riñones alteran la excreción de agua y solutos. No existen, sin embargo, valores normales absolutos para la concentración urinaria de Na^+ y K^+ , la osmolalidad o el pH, ya que estos parámetros varían con la ingesta. Por ejemplo, la concentración urinaria de Na^+ debe ser inferior a 10-15 meq/L con depleción de volumen, pero superar los 100 meq/L tras una sobrecarga de Na^+ . De igual modo, la U_{osm} puede no alcanzar los 100 mosmol/kg tras una gran sobrecarga de agua, pero superar los 800 mosmol/kg con una restricción de agua que eleve la concentración plasmática de Na^+ por encima de los 145 meq/L. Por tanto, una U_{osm} de 300 mosmol/kg sería inapropiadamente baja en este último caso, lo que indicaría déficit de hormona antidiurética o resistencia a la misma.

ÁCIDO-BASE

$$\text{pH} = 6,10 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 P_{\text{CO}_2}}$$

$$[\text{H}^+] = 24 \times \frac{P_{\text{CO}_2}}{[\text{HCO}_3^-]}$$

Gap aniónico plasmático = $[\text{Na}^+] = ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$

Gap aniónico urinario = $([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - [\text{Cl}^-]$

Conversión del pH en concentración de hidrogeniones

$$\text{pH de } 7,40 = [\text{H}^+] \text{ de } 40 \text{ nanoeq/L}$$

Por cada 0,1 unidades de aumento del pH, $[\text{H}^+]$ se multiplica por 0,8:

$$\begin{aligned} \text{pH de } 7,60 &= 40 \times 0,8 \times 0,8 \\ [\text{H}^+] &= 26 \text{ nanoeq/L} \end{aligned}$$

Por cada 0,1 unidades de disminución del pH, $[\text{H}^+]$ se multiplica por 1,25:

$$\begin{aligned} \text{pH de } 7,30 &= 40 \times 1,25 \\ [\text{H}^+] &= 50 \text{ nanoeq/L} \end{aligned}$$

Compensación renal y respiratoria en las alteraciones ácido-básicas

Acidosis metabólica:

El P_{CO_2} baja 1,2 mm Hg por cada 1 meq/L de descenso del $[\text{HCO}_3^-]$ plasmático.

Alcalosis metabólica:

El P_{CO_2} se eleva 0,6 mm Hg por cada 1 meq/L de ascenso del $[\text{HCO}_3^-]$ plasmático.

Acidosis respiratoria:

Aguda: El $[\text{HCO}_3^-]$ plasmático asciende 1 meq/L por cada 10 mm Hg de incremento de la P_{CO_2} .

Crónica: El $[\text{HCO}_3^-]$ plasmático se eleva 3,5 meq/L por cada 10 mm Hg de ascenso de la P_{CO_2} .

Alcalosis respiratoria:

Aguda: El $[\text{HCO}_3^-]$ plasmático desciende 2 meq/L por cada 10 mm Hg de disminución de la P_{CO_2} .

Crónica: El $[\text{HCO}_3^-]$ plasmático desciende 4 meq/L por cada 10 mm Hg de reducción de la P_{CO_2} .

Estimación del déficit y el exceso de bicarbonato

En la acidosis metabólica severa con una concentración del HCO_3^- plasmática inferior a 10 meq/L:

$$\text{Déficit de } \text{HCO}_3^- \text{ (meq)} \cong 0,5 \times \text{peso corporal magro} \times \\ \times (\text{Ka}) (10 - [\text{HCO}_3^-] \text{ plasmático})$$

Se aplica esta fórmula sólo cuando la concentración del HCO_3^- en plasma es muy baja y los tamponadores celulares y óseos son los responsables de la compensación de casi todos los iones H^+ sobrantes. Cuando la concentración plasmática de HCO_3^- sea mayor de 10 meq/L, existen más tamponadores extracelulares y el volumen de distribución aparente del HCO_3^- se reduce a 0,5 veces el peso corporal magro.

En la alcalosis metabólica:

$$\text{Exceso de } \text{HCO}_3^- \text{ (meq)} \times 0,5 \times \text{peso corporal magro} \times ([\text{HCO}_3^-] \text{ plasmático} - 24)$$

OSMOLALIDAD Y CONCENTRACIÓN DE SODIO EN PLASMA

$$P_{\text{osm}} \cong 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático} + \frac{[\text{glucosa}]}{18} + \frac{\text{BUN}}{2,8}$$

$$P_{\text{osm}} \text{ eficaz} \cong 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático} + \frac{[\text{glucosa}]}{18}$$

$$[\text{Na}^+] \text{ plasmático} \cong \frac{\text{Na}_e^+ + \text{K}_e^+}{\text{agua corporal total}}$$

Concentración plasmática de sodio en la hiperglucemia

Por cada 62 mg/dl de incremento de la glucemia en plasma, existe una reducción paralela de 1 meq/L de la concentración plasmática de sodio, debido al desplazamiento osmótico del agua desde el interior de las células hacia el espacio extracelular. Por tanto, la hiperglucemia produce una disociación entre la P_{osm} (que aumenta) y la concentración plasmática de sodio (que puede estar disminuida).

Hiponatremia

$$\text{Déficit de } \text{Na}^+ \text{ (meq)} \cong 0,6^* \times \text{peso corporal magro (kg)} \times (140 - [\text{Na}^+] \text{ plasmático})$$

* El porcentaje de peso corporal magro (en kg) utilizado para estimar el agua corporal total en esta ecuación y las siguientes se refiere a varones. En mujeres, debe reducirse un 10% del valor, por ejemplo, 0,5 en vez de 0,6 veces el peso corporal magro en el caso del déficit de sodio.

Esta fórmula estima la cantidad de Na^+ requerido para elevar la concentración plasmática de Na^+ hasta los 140 meq/L. Sin embargo, puede no representar el déficit total de Na^+ , ya que puede existir una pérdida isoosmótica adicional de Na^+ y agua (debido, por ejemplo, a diuréticos o diarrea).

Hipernatremia

$$\text{Déficit de agua (litros)} \cong 0,5 \times \text{peso corporal magro (kg)} \left(\frac{[\text{Na}^+] \text{ plasmático}}{140} - 1 \right)$$

MISCELÁNEA

Gradiente alveolo-arterial de oxígeno

$$\text{Gradiente (A - a) de O}_2 = P_{\text{IO}_2} \text{ (150 mm Hg con aire ambiental)} - 1,25 \times P_{\text{aCO}_2} - P_{\text{aCO}_2}$$

Concentración plasmática de calcio e hipoalbuminemia

Por cada 1 g/dl que desciende la concentración de albúmina en plasma, existe una menor unión del calcio a la misma, con lo que se reduce la concentración plasmática de Ca^{2+} en unos 0,8 mg/dl. No se trata de una hipocalcemia verdadera, ya que no hay cambios fisiológicamente importantes en la concentración de Ca^{2+} libre (o ionizado).