

# Revista Chilena DE ESTUDIANTES DE MEDICINA 2012



Editado en Santiago de Chile por  
Sociedad Científica de Estudiantes  
de Medicina - Universidad de Chile

Versión en línea ISSN 0718-672X  
Indizada en IMBIOMED, <http://www.imbiomed.com>

ACADEMIA CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

DIRECTIVA ACEM UCHILE GESTIÓN 2012-2013

Abraham Gajardo Cortez  
Presidente

Rodrigo Fernández Gajardo  
Vicepresidente

Carolina Huentelemu Salazar  
Secretaria

Rodrigo Palma Peredo  
Tesorero

José Miguel Espinoza Rodríguez  
Director Científico

Nicolás Balmaceda Pascal  
Director Académico

Adrián Fernández-Romo Gálvez  
Director de Informática y Comunicaciones

Rodrigo Gutiérrez Rojas  
Editor en jefe RCEM

Asesores Académicos

Dr. David Lemus Acuña, Profesor titular U. de Chile

Dra. Emilia Sanhueza Reinoso, Profesor asistente U. de Chile



# REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Fundada el año 2001  <http://revista.scemuchile.cl>

---

Diciembre 2012 • Volumen 6 • Suplemento 1

Versión Impresa ISSN 0718-6711 • Versión en línea ISSN 0718-672X

Rev Chil Estud Med Diciembre 2012; Vol. 6 Supl. 1 ISSN 0718-6711 Santiago 2012

---

## Comité Editorial

Rodrigo Gutiérrez R.  
Editor en Jefe

Rodrigo Fernández G.  
Pablo Guzmán A.  
Fernanda Galleguillos E.  
José Miguel Espinoza R.

Derek Gutzlaff I.  
América Román Q.  
Abraham Gajardo C.

## Asesores

Dra. Emilia Sanhueza Reinoso  
Programa de Fisiopatología Facultad de Medicina Universidad de Chile

Dr. Mauricio Cereceda  
Departamento de Cardiología Hospital Clínico Universidad de Chile

Prof. Dr. David Lemus Acuña  
Director Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo Instituto de Ciencias Biomédicas Facultad de Medicina Universidad de Chile

Dr. Ruben Torres  
Departamento de Nefrología Hospital Clínico Universidad de Chile

Academia Científica de Estudiantes de Medicina - Universidad de Chile

Diseño  
Martina Arratia G.



# Índice

Diciembre 2012 • Volumen 6 • Suplemento 1

## **Trastornos hidroelectrolíticos: sodio y agua**

Rodrigo Gutiérrez .....09

## **Trastornos en la homeostasis del potasio**

Cristóbal Alegría .....19

## **Introducción a los trastornos ácido-base**

David Gil .....29

## **Acidosis respiratoria**

Rodrigo Valenzuela .....39

## **Acidosis metabólica**

Andrés Miranda .....45

## **Alcalosis respiratoria**

Fuad Gauro .....51

## **Alcalosis metabólica**

Pablo Guzmán .....61

## **Insuficiencia renal aguda**

Rodrigo Fernández .....69

## **Enfermedad renal crónica**

Nicolás Zugbe .....81

## **Glomerulopatías**

Jaime González .....91

## **Función tubular y tubulopatías**

Diego Saa .....101

## PRÓLOGO

La fisiopatología de los trastornos hidroelectrolíticos, acido-base y renales, son unos de los tópicos de mayor complejidad en el área de la fisiopatología y de la medicina. Resulta de especial relevancia comprender las nociones básicas de los mecanismos involucrados, considerando que un error en la interpretación o un desconocimiento, puede llegar a comprometer la vida de una persona.

En un intento por ayudar académicamente a la formación de profesionales de la salud, la Revista Chilena de Estudiantes de Medicina ha creado este número especial que reúne 11 capítulos que abordan la fisiopatología de los temas mencionados anteriormente. Este número nace como resultado del trabajo de 10 estudiantes de Medicina, que han trabajado fervientemente en la elaboración de cada uno de los capítulos presentes en este número, intentando expresar el conocimiento de una forma sencilla y amena.

En particular quisiera agradecer el trabajo de Pablo Guzmán y del Dr. Rubén Torres, que ayudaron en la coordinación de este número y en la revisión de los manuscritos respectivamente.

La Revista Chilena de Estudiantes de Medicina es el órgano oficial de difusión de trabajos científicos de la Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile. Sin embargo como Academia Científica tenemos conciencia de la excelencia académica entregada por nuestros docentes, y que mediante el traspaso de enseñanzas de generación en generación logramos perpetuar no solo el conocimiento científico, sino que también el espíritu de nuestra universidad.

Es esta última la razón de este número especial de la revista, y esperamos que sea una herramienta útil para todos los estudiantes de nuestra facultad.

Rodrigo Gutiérrez R.  
Editor en Jefe  
Revista Chilena de Estudiantes de Medicina







# TRASTORNOS HIDROELECTROLITICOS: SODIO Y AGUA

## ELECTROLYTE DISORDERS: SODIUM AND WATER

Rodrigo Gutiérrez\*<sup>1</sup>

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

1. Editor Jefe Revista Chilena de Estudiantes de Medicina.

### Resumen

#### Contacto

rg\_gutierrez@med.uchile.cl

El agua corporal se distribuye en tres grandes compartimentos: el espacio intracelular, el intersticio que constituye el ambiente extracelular de las células, y el espacio intravascular. La regulación del volumen intracelular, que es esencial para una función celular normal, es lograda en parte por la regulación de la osmolaridad plasmática por medio de cambios en el balance de agua. En comparación con la regulación del volumen plasmático, que es esencial para la perfusión tisular, que se relaciona de manera íntima con la regulación del balance de sodio. La homeostasis del sodio y del agua se revisarán en detalle en el siguiente capítulo. Sin embargo, será de gran utilidad discutir en primera instancia, factores relacionados con la distribución del agua corporal entre los 3 compartimentos ya mencionados.

*Palabras clave: Volumen extracelular, Sodio, Osmolaridad.*

#### Abstract

Body water is distributed in three compartments: intracellular space, the gap constituting the extracellular environment of cells, and the intravascular space. The intracellular volume control, which is essential for normal cell function is accomplished in part by regulating plasma osmolality through changes in the balance of water. Compared with the regulation of plasma volume, which is essential for tissue perfusion, which is intimately related to the regulation of sodium balance. The homeostasis of sodium and water are reviewed in detail in the next chapter. However, it will be useful to discuss in the first instance, factors related to body water distribution between the three compartments mentioned.

*Key words: Extracellular volume, sodium, osmolality.*

## DISTRIBUCIÓN DEL AGUA CORPORAL

En un individuo sano, el agua corporal corresponde al 60% del peso corporal total, y se distribuye en 2 grandes compartimentos: el espacio intracelular y el extracelular. Este último a su vez se sub-divide en 2 compartimentos más, el líquido intersticial (que corresponde al territorio que rodea a las células), y el espacio vascular (que corresponde al agua que se encuentra dentro de los vasos sanguíneos y que está en constante circulación).

En la **Tabla 1** tenemos la distribución del agua corporal (abajo).

### Fuerza Osmótica, Presión Oncótica y Presión hidrostática.

La **Fuerza Osmótica** es la que determina el movimiento de agua entre los compartimentos intra y extracelular. Consideremos que el agua se desplaza libremente entre el intra y extracelular, y que su movimiento será hacia el compartimento donde exista mayor cantidad de solutos. El equilibrio se alcanzará cuando la **Presión hidrostática** de un compartimento (la cual está determinada por el peso de un líquido, y que va a favorecer el movimiento de volumen afuera del compartimento) sea igual a las fuerzas osmóticas generadas por el soluto (que tiende a mover el agua en dirección opuesta). La presión osmótica que puede generar un soluto es directamente proporcional al número de partículas de soluto, y no al tamaño, al peso o a la valencia de las partículas. Considerando lo anterior, si aumentamos la cantidad de osmoles efectivos en cualquiera de los compartimentos, se moverá agua en dirección al compartimento

que aumentó su número de osmoles. El osmolito efectivo predominante del espacio extracelular es el Sodio (Na<sup>+</sup>), mientras que el osmolito efectivo predominante en el espacio intracelular es el Potasio (K<sup>+</sup>), y para mantener esta distribución se dispone de la Na/K-ATPasa celular, que es un canal que utiliza energía (ATP-dependiente) para mantener al K<sup>+</sup> dentro de la célula y al Na<sup>+</sup> fuera de ella.

En el Intravascular y en el intersticial las concentraciones de sodio son similares debido a que este puede atravesar libremente la membrana capilar, sin embargo, las proteínas plasmáticas no pueden difundir a través de esta. Es por esta razón que el soluto efectivo en el espacio intravascular, y principal determinante para mantener el agua en este compartimento son las proteínas, a esta presión generada por proteínas se le denomina la **Presión Oncótica**.

De esta manera, dependiendo de la ecuación final entre las presiones hidrostática y osmótica de cada compartimento, va a ser el flujo de volumen resultante.

### Trastornos hidroelectrolíticos.

Cuando enfrentamos a un paciente con un trastorno hidroelectrolítico, es útil afrontar el problema desde dos frentes, los cuales deberemos analizar por separado inicialmente, para así comprender el contexto global del paciente:

1. Evaluación del **Volumen Extracelular (VEC)** del paciente: determinado por el **balance de sodio**.
2. Evaluación de la **Osmolaridad del paciente**: determinado por el **balance de agua**.

**Tabla 1. Distribución del agua corporal**

	Distribución relativa (%)*	Distribución absoluta (Litros)**
<b>Espacio Intracelular</b>	40%	28 Litros
<b>Espacio Extracelular:</b>		
- Líquido Intersticial	15%	10,5 Litros
- Intravascular	5%	3,5 Litros

\* En relación al peso corporal total.

\*\* En relación a un individuo que pese 70 kg.

## ALTERACIONES DEL VOLUMEN EXTRACELULAR (VEC)

El VEC está determinado por la **cantidad de Sodio**, y en ningún caso se relaciona con la natremia, que se define como la concentración de sodio. El agua libre de solutos (sin sodio) no determina el VEC, debido a que esta agua se distribuirá a través de las membranas permeables a ella en los 3 compartimentos, quedando la mayor parte en el intracelular, sin embargo como dijimos anteriormente, el sodio si se mantendrá en el extracelular, por lo que este si será un determinante del VEC. En resumen, a medida que tenga más sodio el organismo, y por ende, más agua acompañándolo en el extracelular, más expandido se encontrará el VEC.

La evaluación del VEC se realiza a través de la clínica del paciente, de esta forma, un paciente con el VEC disminuido se encontrará deshidratado, mientras que un individuo con el VEC aumentado se encontrará con edema.

### Volumen arterial (o circulante) efectivo (VAE).

La regulación del VEC está determinada a partir del volumen arterial efectivo. El Volumen arterial efectivo no es un volumen anatómico, sino que más bien es un volumen funcional que refleja la cantidad de sodio presente en el organismo (VEC).

No es lo mismo contar con una volemia de 5 Litros pero que no es capaz de perfundir (por un corazón insuficiente, por ejemplo) que una volemia de 5 Litros que efectivamente se encuentra llegando a los tejidos. El volumen arterial efectivo es precisamente el reflejo de aquel volumen que efectivamente está en circulación, y que por lo tanto cumple con el rol de perfundir los tejidos. Indica la perfusión de regiones específicas en relación al llene o presión en sus vasos. Los sensores de este volumen circulante efectivo se encuentran en el seno carotideo, la aurícula y la arteriola aferente. Cuando hay un balance negativo de sodio, y hay una contracción del VEC, el VAE en un inicio intentará mantenerse adecuando mediante mecanismos compensatorios, pero luego terminará por caer.

### Regulación del VEC.

La regulación del VEC es básicamente la regulación del **Balance de Sodio**. Este balance de sodio esta

determinado por la diferencia entre los ingresos y los egresos de sodio al organismo. Frente a una contracción del VEC (o balance negativo de sodio), la respuesta del organismo será la de retener sodio primeramente, y luego la de retener agua. Los efectores que llevarán a cabo la misión de retener sodio son:

**1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona:** al activarse favorecen la reabsorción de Na<sup>+</sup> en el nefrón. La renina es unagluco proteina con actividad proteasa en el aspartato, específica para el angiotensinógeno, y que se secreta en las células de la región yuxtglomerular de la nefrona como respuesta a situaciones de hipotensión arterial o isquemia renal. Esta respuesta se genera por acción de barorreceptores renales, por inervación simpática que mediante receptores B1 conduce a la secreción de renina o por menor oferta de Cl en la mácula densa.

La renina rompe el angiotensinógeno convirtiéndolo en angiotensina I que es biológicamente inactivo, pero que al contactar con el lecho capilar (principalmente pulmonar) es transformada en angiotensina II. Esta acción esta determinada por la enzima convertasa de angiotensina 1 (ECA1) producida por las células endoteliales. La angiotensina II tiene múltiples acciones; es un potente vasoconstrictor de vasos sanguíneos; actúa a nivel renal generando vasoconstricción de arteriola aferente y eferente (con predominancia de eferente) y aumentando la reabsorción proximal de Na; y a nivel de glándula supra-renal estimulando la producción de aldosterona.

La aldosterona se sintetiza en la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal y su principal función está en los túbulos colectores del nefrón aumentando la reabsorción de Na, e indirectamente aumentando la excreción de K y H.

**2. Sistema Nervioso Simpático:** genera cambios hemodinámicos que favorecen la reabsorción de Na<sup>+</sup> en el nefrón. También estimula de manera directa la producción de renina mediante receptores B1.

**3. Péptido Natriurético Auricular:** Es liberado por la aurícula cuando esta se dilata. Por ende, cuando cae el VEC, la aurícula se contrae y disminuye la liberación del PNA lo que favorece la reabsorción de sodio. Su acción fisiológica son 2 principalmente, y contribuyen a la regulación del volumen: es un vasodilatador directo y además incrementa la

excreción urinaria de agua y sodio mediante la inhibición de la absorción de sodio en túbulo distal.

**4. ADH:** la hormona antidiurética, como veremos más adelante en específico, no actúa regulando la excreción de sodio, sino que regula la excreción de agua libre. Si bien su principal estímulo son los cambios mínimos en la osmolaridad plasmática, cuando hay una pérdida mayor al 10% de la volemia, también se estimula la liberación de ADH, y en este caso, ejercerá su acción con mayor potencia: va a aumentar la reabsorción de agua en el túbulo colector.

### **Balance positivo de Sodio: Edema.**

El edema es un aumento del volumen extracelular y que SIEMPRE obedece a un balance positivo de sodio, y se caracteriza por ser una acumulación de líquido en el espacio intersticial, pero que también se puede encontrar en las cavidades del organismo. La identificación que es clínica consistirá en la comprobación de este aumento de volumen, además del Signo de Godet (de la fóvea) positivo.

### **Tipos de Edema**

El edema puede ser localizado, como lo que ocurre en la trombosis venosa profunda, o generalizado, cuando es sistémico, invadiendo especialmente el tejido subcutáneo, lo que se conoce como anasarca.

Según la localización del edema, este puede ser:

- Ascitis: se ubica en la cavidad peritoneal.
- Derrame Pleural o Hidrotórax: se ubica en la cavidad pleural.
- Edema Pulmonar: se ubica en el parénquima pulmonar.
- Derrame pericárdico o Hidropericardio: se ubica en la cavidad pericárdica.
- Hidrocefalia: se ubica en los ventrículos cerebrales.
- Edema cerebral: se ubica en el parénquima cerebral.
- Linfedema: se ubica en los vasos linfáticos.

### **Patogénesis del Edema**

Normalmente existe un equilibrio entre el intercambio de agua entre el espacio intravascular, intersticial e

intracelular, que depende de las Fuerzas de Starling. Este equilibrio permite que a nivel de la arteriola salga líquido, ya que la Presión hidrostática es mayor en el intravascular que en el intersticio. A medida que nos acercamos a la venula, la P hidrostática del intravascular cae, lo que finalmente favorecerá que reingrese líquido al intravascular. La Presión oncótica se mantiene relativamente constante. Este sistema en equilibrio permite que no haya acumulación de líquido en el intersticio, y además se favorezca el intercambio de sustancias en la microcirculación.

### **Formación del Edema**

#### **1. Por aumento de la Presión Hidrostática Capilar:**

Un paciente con Insuficiencia Cardíaca, sea ésta derecha o global, transmite el aumento de Ph desde las cavidades derechas hacia las venas, y desde ahí se transmite así hacia los capilares favoreciendo el edema.

También en una trombosis venosa profunda ocurre algo similar, debido a que cuando tenemos una obstrucción local del drenaje venoso, se transmite de manera retrógrada este aumento de presión hacia los capilares.

Cuando hay aumento del VEC, aumenta la volemia, lo que favorece el edema, como es en el caso de las retenciones de sodio en la IC o cirrosis.

Un paciente con HTA no tiene edema y un paciente con Hipertensión venosa si presenta edema. Esto se explica por la existencia de un esfínter pre-capilar a nivel de la unión arteriola-capilar, por tanto, un aumento de la presión arterial se normaliza a este nivel y no influye en el capilar, en cambio, no existe un esfínter post- capilar, por lo que un aumento de la presión venosa se transmitirá directamente hacia la zona capilar de la microcirculación. Por tanto las presiones venosas son las que inciden en la hipertensión del capilar, y por ende en la formación del edema.

#### **2. Por disminución de la Presión Oncótica del Plasma:**

Si tenemos menos proteínas, disminuye la presión oncótica intravascular y por tanto se favorece la salida de agua. Esto es característico de los pacientes con malnutrición, en enfermedades hepáticas como la cirrosis, o en las proteinurias masiva como en un síndrome nefrótico.

**3. Por aumento de la Presión Oncótica Intersticial:**

Causada por obstrucción del drenaje linfático, por ejemplo un Linfedema o un linfoma que comprometa los ganglios y aumentan la resistencia en los vasos linfáticos. Estas proteínas van a “atraer” el agua, y por ende se generará el edema.

**4. Cambios en la Permeabilidad Capilar:**

Podemos tener las presiones normales en el capilar, pero se encuentra muy permeable. Característico de esto es la sepsis o inflamación, infección, toxinas químicas, alergias, o en los granquemados.

**Balance negativo de sodio: Deshidratación.**

El balance negativo de sodio lleva a la disminución del volumen extracelular, lo que finalmente terminará en la deshidratación del paciente.

Al exámen físico el paciente se encontrara con:

- Mucosas secas.
- Disminución de la tensión ocular.
- Yugulares planas.
- Disminución del turgor cutáneo.
- Oliguria.
- Taquicardia de reposo u ortostática.
- Hipotensión supina u ortostática

**ALTERACIONES DE LA OSMOLARIDAD****Osmolaridad.**

La osmolaridad está determinada por el número de osmoles activos en solución, es decir el número de partículas en solución que ejercen una Fuerza osmótica (que generan movimiento de agua) entre un compartimento y otro, y para esto, la barrera entre ambos movimiento debe ser permeable para el agua, pero impermeable para el osmol. La osmolaridad no depende del tamaño de la partícula o molécula en cuestión, sino que solamente del número de osmoles (de la cantidad), de esta forma, desde el punto de vista de la osmolaridad, una proteína equivale a lo mismo que un átomo de sodio (aún cuando difieran enormemente en tamaño). Entonces, en el plasma, tenemos una concentración de Na<sup>+</sup> de 140 meq/lit y como éste se asocia al Cl<sup>-</sup> cuenta por 2, o sea 280 mOsm/lit (La fuerza osmótica está dada por el

numero de partículas que son activas).

$$\text{Fuerza osmótica} = 2 \times [\text{Na}^+]_{\text{pl}} + \text{Glucosa}/18 + \text{UN}/2,8$$

Como el BUN se distribuye en todos los compartimentos por igual (célula, intersticio e intravascular) ya que la barrera es permeable para él, no moverá agua y por tanto no ejercerá una fuerza osmótica efectiva. De esta forma, la formula anterior quedaría para calcular la **osmolaridad efectiva** que sí mueve agua:

$$\text{Fuerza Osmótica Efectiva} = 2 \times [\text{Na}^+]_{\text{pl}} + \text{glucosa}/18$$

Valores Normales:

Fuerza osmótica: 275-290 mosmol/kg.

**Fuerza osmótica efectiva: 270-285 mosmol/kg**

En algunos casos, el BUN si cuenta como osmolito activo, y es en el contexto del **Síndrome de Desequilibrio**. Este se produce en pacientes con Insuficiencia Renal, que se encuentran con un BUN elevado, el cual aumenta la osmolaridad, pero al ser un osmol inefectivo no mueve agua. Estos pacientes cuando se someten a diálisis por primera vez, y esta es muy agresiva, retiran gran cantidad de nitrógeno ureico, generándose así una diferencia entre el intravascular y el extravascular.

**Concepto de Agua Libre.**

Corresponde al agua que se elimina “libre” de solutos. Diariamente necesitamos eliminar agua libre, ya que de lo contrario produciría cambios en la osmolaridad plasmática. Si ingerimos 9 gr de sal y además nos tomamos 1 litro de agua, equivale a tomar 1 litro de solución fisiológica. Sin embargo, nuestra ingesta es superior a 1 litro, ya que necesitamos eliminar otros solutos (Urea por ejemplo), por lo que generalmente eliminamos agua con solutos, y siempre nos queda un poco, alrededor de 100 o 200ml de agua sin solutos (agua libre), y que necesitamos eliminarla. La capacidad del riñón de poder depurar, y por ende eliminar esa agua libre, se conoce como **Clearance de Agua Libre**.

Para poder eliminar el agua libre, o dicho de otra manera, el clearance de agua libre depende de:

**1. Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) normal:** es necesario tener un riñón competente,

capaz de generar un ultrafiltrado del plasma. Un paciente con IRC en etapa terminal, si consume 3 Lts de agua, inexorablemente va a diluir, y bajara su osmolaridad plasmática (hiponatremia).

**2. Disminución de la secreción de ADH:** de esta forma evitamos que el agua libre que queremos eliminar sea reabsorbida. Pacientes con tumores productores de ADH son incapaces de eliminar agua libre, y van a tender a caer en hiponatremia.

**3. Reabsorción proximal baja:** el agua libre se forma específicamente en el Asa ascendente de Henle, donde gracias al canal NKCCL, se reabsorben solo solutos (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>), y el agua, ya sin solutos, se mantiene en el nefrón. Para que este transportador pueda realizar esta función, es necesaria la llegada de fluido a través del túbulo renal. Para que llegue fluido, es necesario que en el Túbulo contorneado proximal la reabsorción sea baja. Recordemos que en el TCP se reabsorbe sodio y cloro junto con agua, de manera isotónica.

### **Rol de la Hormona Antidiurética (ADH) o Vasopresina.**

Esta hormona es liberada por el hipotálamo en respuesta a dos estímulos:

**1. Aumento de la Osmolaridad plasmática:** la ADH es muy sensible a los cambios de osmolaridad. Por lo tanto, un pequeño aumento de la osmolaridad (1%) es suficiente para estimular la secreción de ADH.

**2. Disminución del volumen efectivo circulante:** en este caso la ADH es menos sensible, y por ende requiere de cambios importantes en la volemia (más del 10%) para ser secretada. Sin embargo, aún cuando es más sensible, el efecto de la ADH cuando se libera por cambios en la volemia, es mucho más potente.

Cualquiera sea el estímulo que libere la ADH, el efecto en términos mecánicos, será el mismo: actuar a nivel del Túbulo Colector, permitiendo una mayor expresión de Aquaporina 2 y de un transportador pasivo de urea UTG-1, logrando así una mayor reabsorción de agua en el túbulo colector. Además cumple con otras funciones, tanto como neurotransmisor, como vasoconstrictor, etc. Un aumento de la ADH va a generar una disminución de la osmolaridad plasmática producto de la reabsorción de agua.

**Factores fisiopatológicos que disminuyen la excreción de agua libre.**

1. Disminución de la VFG (como en la IRC): si la función renal no es adecuada, el organismo no es capaz de excretar agua, lo que llevará a un balance positivo de agua, generando retención de agua (y sodio).

2. Disminución de la generación de agua libre en tubo proximal y asa de Henle. Cuando el transportador NAKCCL del asa de Henle no funciona correctamente, el nefrón no es capaz de formar agua libre de solutos.

3. Aumento de la reabsorción proximal por disminución del volumen circulante efectivo con activación del eje RAA e incluso en casos severos, con aumento de la ADH.

4. Aumento de la permeabilidad al agua en túbulo colector por aumento de la ADH.

5. Síndrome de secreción inapropiada de ADH.

### **Regulación de la osmolaridad plasmática.**

Como hemos dicho, la osmolaridad está determinada por el balance agua, y este balance esta dado entre el agua ingerida (que ingresa al organismo) y excretada (que sale del organismo).

El agua ingerida corresponde al agua que viene en los alimentos, en bebidas, pero además el agua resultante del metabolismo celular, y el agua excretada corresponde a la que se pierde a través de la orina, heces, sudor y de la respiración.

La regulación comienza a través de los sensores, que corresponden a los **osmorreceptores hipotalámicos**, los cuales captan cambios de la osmolaridad del orden del 1%, para luego generar una respuesta efectora. Esta respuesta efectora va a afectar los ingresos a través de la activación o desactivación de la "sensación de sed", y los egresos a través de cambios en la excreción de agua libre por parte del riñón. Para esto último se cuenta con la acción de la ADH, la cual favorece la reabsorción de agua en los túbulos colectores.

Así, **cuando aumenta la natremia (hipernatremia)**, osea, cuando hay pérdida de agua libre, se activan los mecanismos efectores destinados a recuperar esa agua libre. De esta forma se activa el centro de la sed, para que aumenten los ingresos de agua, pero por otro lado, se libera la ADH. Esta hormona actúa en el túbulo colector del riñón, favoreciendo la expresión de canales de agua (AQP-2) en la membrana luminal, las que permitirán reabsorber el agua, disminuyendo los egresos.

Por otro lado **cuando disminuye la natremia (hiponatremia)**, osea, cuando hay aumento del agua libre en el organismo, se activan los mecanismos efectores destinados a perder esa agua. De esta forma se inactiva el centro de la sed, para que disminuyan los ingresos de agua, pero además, se inhibe la secreción de ADH. Esto conducirá a que se pierda más agua por la orina, es decir, que aumente el clearance de agua libre.

### Hipernatremia.

Se define como una concentración de sodio mayor a 145 mEq/L, y corresponde a un balance negativo de agua. Es un déficit de agua en relación al sodio corporal, por pérdida de agua libre (lo más frecuente) o ganancia de sodio hipertónico, siempre se acompaña de hipertonidad, y genera deshidratación celular. Es un estado en el cual la osmolaridad plasmática esta aumentada.

Es frecuente en pacientes hospitalizados, con alteraciones de conciencia, intubados, lactantes y ancianos, y en general personas que no tienen acceso a ingerir agua libre.

Los síntomas van a depender de la cuantía y de la velocidad de instalación de esta. En ancianos los síntomas aparecen con natremias extremadamente altas (sobre 160), y presentan sed, además de los síntomas neurológicos. Los pacientes presentan taquipnea, polipnea, debilidad muscular, agitación, compromiso de conciencia y convulsiones. Las neuronas tienen un mecanismo de adaptación, para lo cual se cargan de osmolitos, para así evitar la fuga de agua desde su interior, es por esta razón que hay que tener cuidado al momento de corregir la hipernatremia.

Causas:

#### 1. Pérdidas de Agua Libre

- Pérdidas insensibles no reemplazadas, como por ejemplo en pacientes con cuadros febriles.
- Hipodipsia, problema común entre los ancianos.
- Diabetes Insípida Central, donde no hay secreción de ADH, y por ende no se puede reabsorber agua libre.
- Diabetes Insípida Nefrogénica, donde la ADH no es funcional (enfermedades renales, hipercalcemia, hipokalemia, o drogas como el litio).
- Pérdidas renales, gástricas o cutáneas sin tomar

líquido de forma compensatoria

#### 2. Ganancia de sodio hipertónico

- Muy infrecuente. En general es iatrogénico.

### Tratamiento

1. Diagnóstico y corregir la causa
2. Corregir la hipernatremia, es decir, aportarle el agua libre que le falta.
  - Usar soluciones hipotónicas (Agua o soluciones salinas hipotónicas)
  - Velocidad de corrección: Bajar máximo 0,5 mEq/L/hora
  - La meta es reducir a 145 mEq/L
  - De preferencia usar la ruta oral o enteral. Puede usarse ruta parenteral
  - No olvidar reponer pérdidas hipotónicas persistentes (Ej. Pérdidas insensibles)

### Cálculo del Déficit de Agua Libre

**Déficit de Agua = Agua Corporal Actual x ( Natremia actual – 1)/140**

El agua corporal total se calcula con 40 o 50% [no 60%] ya que tiene menos agua corporal total.

**Agua corporal actual = peso x 0.5**

Ejemplo: Hombre de 60 con natremia de 160. Déficit de agua = 0.5 x 60 x (160 - 1) = 4.28 Lt. 140

Hay otra forma de hacerlo:  $V1 \cdot C1 = V2 \cdot C2$ .

V1= Agua corporal total actual, con hipernatremia

C1= Natremia actual

V2= Agua corporal total con corrección de natremia

C2= Natremia normal, que es 140

En el caso anterior (hombre 60 kg con natremia 160):  
 $(0.5 \times 60) \times 160 = V2 \times 140$   
 $V2 = 34.28$  L  
 Deficit =  $V2 - V1$   
 Deficit =  $34.28 - 30 = 4.28$  Lts

Es importante tener en cuenta que un litro de solución fisiológica tiene 9 gramos de NaCl, lo que equivale a 154 mEq/L de Na. De esta forma, 1 gramos de NaCl tiene 17 mEq.

### Hiponatremia.

Es un problema clínico frecuente, sobretodo en pacientes hospitalizados.

La natremia normal es de 135-145 mEq/L, por lo que la hiponatremia se define como una concentración de sodio menor a 135 me/L. Como dijimos anteriormente, las alteraciones en la natremia reflejan trastornos en la osmolaridad, es decir alteraciones en el balance de agua. Para calcular la osmolaridad a partir de la natremia, debo multiplicar la natremia por dos, dado que el sodio es un mEquivalente, pero al estar asociado el cloro, tenemos dos miliEquivalentes por molécula de sal.

**En la fisiopatología de la hiponatremia el mecanismo más importante es la disminución de la excreción de agua libre renal.**

La hiponatremia puede asociarse a un VEC disminuido, normal o aumentado. Además, pueden ser hipotónicas, isotónicas o hipertónicas.

Veamos las distintas posibilidades en cuanto a la osmolaridad:

**1. Hiponatremia Hipotónica:** es la más frecuente de todas, y es la consecuencia de la disminución de la excreción de agua libre. Como el paciente no es capaz de eliminar esta agua libre, la comienza a acumular, y es esta agua la que diluye al sodio, disminuyendo su concentración, y produciendo así la hiponatremia. Solo en casos muy raros, se deben a un aumento de la ingesta de agua (polidipsia psicógena).

**2. Hiponatremia Hipertónica:** ocurre cuando hay otro elemento que está alterando la osmolaridad plasmática. Este osmolito debe ser efectivo, y por ende debe ejercer una fuerza osmótica. Un ejemplo clásico de esta situación es el paciente diabético descompensado, que llega con una glicemia elevadísima, sobre 400. Esta glucosa aumenta la osmolaridad del plasma, lo que lleva a una salida de agua desde la célula hacia el extracelular, esta agua es la que diluye al sodio, llevando a una hiponatremia, aún cuando la osmolaridad está aumentado debido a la glucosa. De hecho, lo esperado es que por cada aumento de 100mgr/dL de Glicemia la natremia debiera bajar 1,6-1,7 mEq de su valor basal.

**3. Hiponatremia Isotónica:** similar a la anterior, pero en este caso el osmolito efectivo es capaz de movilizar el agua, pero no altera de manera significativa la osmolaridad plasmática.

En relación al VEC tenemos:

**1. Hiponatremia con VEC aumentado:** ocurre en pacientes donde el VEC está aumentado, sin embargo el volumen efectivo circulante es bajo. Esta se puede

dar debido a una falla de bomba la que es incapaz de hacer circular la volemia (Insuficiente Cardíaco), por la formación de un tercer espacio (Cirrótico), o en pacientes con edema de origen renal (Insuficiente renal, síndrome nefrótico). Estos pacientes, ya sea por que su volemia esta secuestrada en territorio esplénico o en territorio venoso, su organismo esta sensando una disminución de volumen efectivo circulante, es por esto que se estimula inicialmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este mecanismo compensador llevará a una mayor reabsorción de sodio para tratar de expandir el VEC, y efectivamente logrará expandir aún más el VEC, pero esto no solucionará el problema debido a que a pesar que el VEC sigue aumentando, el Volumen arterial efectivo sigue estando bajo, y por ende entramos en un círculo vicioso que solo agudiza aún más el problema. Peor aún, cuando el volumen arterial efectivo cae por sobre el 10%, se activará además la ADH, y esta hormona actuará en el riñón disminuyendo la excreción de agua libre, en un intento desesperado por expandir el VEC (que erróneamente se esta sensando como disminuido). Este aumento del agua libre en el organismo solo complicará aún más la situación, ya que por un lado expandirá aún más el VEC, de manera infructuosa en términos de la perfusión tisular, ya que este seguirá estancado, pero además agregará otro problema: la hiponatremia dilucional que ha generado. Por que la entrar al sistema agua libre, esto lleva a un balance positivo de agua, lo que llevará a una hiponatremia.

**2. Hiponatremia con VEC "normal":** la causa mas frecuente en el Síndrome de secreción inapropiada de ADH (Será tratado en detalle más adelante). Otras causas menos frecuentes son la insuficiencia suprarrenal y el hipotiroidismo.

**3. Hiponatremia con VEC disminuido:** se debe a perdidas de sodio (que disminuyen el VEC) y que por compensación disminuyen la natremia (por acción de la ADH, que intenta compensar la perdida significativa de sodio). Esta perdida de sodio puede ser:

- Renal: diuréticos, diuresis osmótica, insuficiencia suprarrenal, nefropatía perdedora de sal, bicarbonaturia, ketonuria.

- Extrarrenal: diarrea, vómitos, hemorragias, sudoración excesiva.



### Secreción inapropiada de ADH (SIADH).

Corresponde a la secreción de ADH sin mediación de los estímulos correspondientes, ya sea el estímulo por aumento de la osmolaridad, o por disminución del VEC. Esta secreción de ADH sin estímulo generará un aumento en la reabsorción de agua libre en el túbulo colector lo que conducirá a una constante hiponatremia.

Las causas son múltiples:

- Tumores pulmonares y mediastínicos, entre otros.
- Trastornos del Sistema nervioso central, como la síncosis aguda, tumores, enfermedades inflamatorias y desmielizantes, AVE, traumas.
- Drogas, como la desmopresina, oxitocina, Aines, Antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina), carbamazepina, opiáceos, neurolepticos, ciclofosfamida, clofibrato, etc...
- Enfermedades pulmonares, como infecciones, falla respiratoria aguda, o incluso la ventilación mecánica.
- Postoperatorios.
- Infección por VIH.
- Náuseas severas.
- Dolor.

Ante esta ADH elevada en el túbulo colector, la reabsorción de agua esta muy aumentada. Es tal la cantidad de agua que se está reabsorbiendo, que a pesar de que se distribuyen dos tercios en el intracelular, el tercio que queda en el extracelular es lo suficientemente significativo para expandir el VEC. Al estar aumentado el VEC, los mecanismos para reabsorber sodio están disminuidos, tanto el sistema simpático como el sistema Renina Angiotensina Aldosterona están inhibidos, y por ende, hay una importante natriuresis. Esta pérdida de sodio pero con elevada reabsorción de agua libre, llevará inexorablemente a una hiponatremia. El extracelular se logra regular a expensas de la pérdida crónica de sodio.

Si al paciente lo administro solución fisiológica, esta va a ser equivalente a agua libre para este paciente, ya que el sodio lo va a eliminar pero el agua va a ser retenida. Es por esto que el mejor tratamiento para esta patología, es la administración de furosemida en dosis bajas, de manera de impedir que la ADH pueda actuar reabsorbiendo agua libre interfiriendo con la

gradiente cortico medular, además de restringir el consumo de agua. Obviamente tratar la causa del síndrome.

En el laboratorio, hace la clave el aumento de la VFG, con disminución de la creatinina y del BUN. El ácido úrico es bastante bajo también (1.5 – 2.2).

Los Síntomas Neurológicos son:

- Cefalea
- Náuseas y vómitos
- Calambres
- Compromiso de conciencia, hasta el coma
- Convulsiones
- Paro respiratorio
- Herniación cerebral
- Muerte

Los síntomas se asocian a hiponatremias severa (menores a 125-128 meq/L). Las hiponatremias agudas (menos de 48 hrs) son más sintomáticas, ya que no se ha producido adaptación cerebral. Esta adaptación cerebral consiste en que las células neuronales liberan osmolitos como la taurina o el glicerol, y de esa forma pierden agua, evitando que esta se hinchen.

### Terapia de la Hiponatremia

Va a depender de cómo se encuentre el VEC del paciente:

**VEC bajo:** reponer volumen con solución fisiológica (que es en el fondo volumen extracelular), con lo que también aprovecho de corregir hiponatremia. Al corregir la hipovolemia se frena la secreción de ADH, disminuye la reabsorción de agua libre, y por ende se corrige la hiponatremia.

**VEC normal:** restringir el agua básicamente, lo que llevará a un balance negativo de agua finalmente.

**VEC aumentado:** fundamentalmente restricción de agua y furosemida, para que la ADH deje de reabsorber agua libre en el túbulo colector.

En las hiponatremias graves, ya sea con síntomas neurológicos o con natremia menos de 11, se administra sodio hipertónico al 3%. Son 3g de NaCl en 100cc. Cada gramo de NaCl son 17 mEq y acá se estarán dando por lo tanto 51 mEq. Cada vez que agregan 100cc de NaCl hipertónico, se están administrando 50 mEq. Un paciente 70 Kg con 42

litros de agua con natremia de 115, con 100cc debería subir a 116, con el Na hipertónico más o menos, cada 100cc sube 1 mEq.

Ahora, con respecto a la corrección de hiponatremia, esta no debe ser rápida. Nunca se debe corregir más de 1 mEq por hora. Lo ideal sería corregir a una velocidad de 0,5 mEq por hora. Esto debido al riesgo de la destrucción de la mielina del puente, cuadro conocido como **MielosisPontina**.

En este cuadro, los síntomas aparecen 2 a 6 días posterior a corrección de la natremia (se da más frecuentemente en la hiponatremia). Los pacientes presentan disartria, disfagia, paraparesia o cuadriparesia, compromiso de conciencia y convulsiones. Las imágenes (TAC y RNM) pueden ser tardías y no hay terapia específica. Los pacientes quedan con secuelas importantes. Esto debido a que en los trastornos de la osmolaridad las células se adaptan liberando o captando osmolitos. Si el trastorno se corrige de manera brusca, esta adaptación se descompensa, generando daños importantes en las neuronas.

Los factores de riesgo son:

- Postoperatorio.
- Mujeres en edad fértil.
- Niños.
- Corrección rápida con más de 12 mEq en 24 horas.
- Corrección llevando la natremia a niveles normales.

- Alcoholismo.

- Insuficiencia hepática.

### **Pseudohiponatremias**

Los métodos antiguos de determinación de la natremia, estimaban la concentración de sodio en relación a un determinado "volumen plasmático". Y en algunos casos, como en pacientes con hiperlipidemia o hiperproteinemia, había un elemento que estaba desplazando el volumen plasmático, lo cual era detectado como una hiponatremia. Sin embargo, esta era ficticia, ya que la relación agua/sodio, era normal. Con los métodos actuales, se calcula directamente el índice sodio/agua.

### **Efecto de los diuréticos en la osmolaridad.**

El efecto que los diuréticos generen en la natremia dependerá del mecanismo por el cual estos actúa.

En el caso de la Furosemida, o en general los diuréticos que actúen inhibiendo el cotransportador NKCC2 del asa ascendente de Henle, van a producir hipernatremia, y esto se debe a que la Furosemida interfiere con la función de la ADH de reabsorber agua libre en el túbulo colector. Para que el agua libre sea reabsorbida, se requiere ADH, que las Aquaporinas sean insertadas en la membrana celular, pero además será necesaria la gradiente cortico medular en el intersticio que rodea al túbulo colector. Esta gradiente está dada por la reabsorción de Urea que tiene lugar en el Asa de Henle, pero además está dada por la reabsorción de solutos a través del cotransportador NaK2Cl, y al estar este canal bloqueado por la furosemida, la medula no se logra concentrar lo suficiente, para que luego en el túbulo colector se pueda reabsorber agua. De esta manera se perderá agua libre, llevando a un balance negativo de agua, lo que se traducirá finalmente en una hipernatremia.

En cambio, aquellos diuréticos que actúan en el túbulo contorneado distal, inhibiendo el cotransportador NCC, como las Tiazidas, no alteraran la gradiente cortico medular, y por ende la ADH va a poder funcionar con normalidad, y la reabsorción de agua libre va a estar alta. De esta forma se llegará a un balance positivo de agua libre lo que se traducirá en una hiponatremia. En clínica es frecuente observar pacientes con Insuficiencia Cardíaca en tratamiento con Tiazidas, que hacen hiponatremias producto del diurético.

### **Bibliografía**

1. Fauci A, et cols. Harrison: Principios de Medicina Interna, 17 Ed. McGraw-Hill/Interamericana de México, 17ª edición, 2008.
2. Helmut G. Rennke, Bradley M. Denker, Burton David Rose. Renal pathophysiology: the essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
3. Burton David Rose, Theodore W. Post. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill Professional, 2001

# TRASTORNOS EN LA HOMEOSTASIS DEL POTASIO

## DISORDERS OF POTASSIUM HOMEOSTASIS

Cristóbal Alegría\*

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Contacto

[ci\\_alegría@med.uchile.cl](mailto:ci_alegría@med.uchile.cl)

### Resumen

El potasio es un elemento que además de cumplir funciones vitales y relevantes en el ser humano, puede resultar extremadamente peligroso para este. Alteraciones en la concentración plasmática de este elemento, generan cambios en la polaridad y en la excitabilidad celular, promoviéndose la aparición de alteraciones en el ritmo cardíaco que pueden ocasionar la muerte del individuo.

De ahí la relevancia de los mecanismos regulatorios, de la capacidad de organismo de regular de forma rápida las concentraciones plasmáticas de potasio mediante el balance externo, evitando sobrecargas de potasio frente a situaciones tan triviales como la alimentación, y de la capacidad del organismo de regular el balance total de potasio mediante la regulación renal de su excreción.

El siguiente capítulo se refiere a los aspectos fundamentales a considerar, para comprender de forma acabada la fisiopatología de este elemento.

*Palabras clave: Potasio, Bomba Na-K-ATPasa, Hiperkalemia, Hipokalemia.*

### Abstract

Potassium is an element that besides fulfilling vital functions and relevant in humans, can be extremely dangerous for this. Alterations in plasma concentration of this element, generate changes in the polarity and cell excitability, promoting the development of heart rhythm disturbances that can result in death of the individual.

Hence the relevance of regulatory mechanisms, the ability to regulate body quickly potassium plasma by the external balance, avoiding overload of potassium in situations as trivial as food, and the body's ability to regulate total balance by regulating renal potassium excretion.

The next chapter covers the fundamental aspects to consider in understanding the pathophysiology of finished form of this element.

*Key words: Potassium, Na-K ATPase, hyperkalemia, hypokalemia.*

## FISIOLOGÍA DEL POTASIO

### 1.1 Distribución del Potasio en el organismo

Las reservas corporales de K<sup>+</sup> son aproximadamente de 3000 a 4000 mEq. Alrededor del 98% del potasio se localiza al interior de las células en contraste con la distribución del Na<sup>+</sup>, que se limita principalmente al líquido extracelular. La Bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa en la membrana celular es responsable de la localización del potasio y del sodio en compartimientos separados, al transportar el sodio fuera de la célula y el potasio dentro de ésta en una relación 3:2. El efecto neto es que la concentración de potasio en el líquido extracelular es solo de 4 a 5 mEq/l, pero en el interior de las células es de 140mEq/l.

### 1.2 Balances Externo e Interno del Potasio

La homeostasis del potasio se establece mediante una interacción de diversos factores, tanto fisiológicos como patológicos, tales como la ingesta y excreción de potasio, el volumen extracelular, equilibrio ácido-base, glicemia, entre otros, que determinan dos componentes (ver más adelante 1.5 Regulación de la homeostasis del Potasio).

- **Balance Externo:** Diferencia entre ingresos y egresos de potasio.
- **Balance Interno:** La distribución que tiene el potasio entre los compartimientos líquidos del organismo.

### 1.3 Kalemia

Se llama Kalemia o Potasemia, a la concentración plasmática de Potasio que en condiciones normales es de 4-5mEq/L. La Kalemia es la única variable cuantificable habitualmente en clínica del potasio.

Las desviaciones de este parámetro (<3.5 hipokalemia, >5.0 hiperkalemia) son trastornos hidroelectrolíticos que habitualmente se encuentran en clínica. Por ejemplo se estima que un 20% de los pacientes hospitalizados llegan a tener hipokalemia en algún momento. La hiperkalemia es considerada la más grave complicación de los estados de insuficiencia renal. Cuando falla la función renal, se expresa como un conjunto de síntomas y signos denominado Síndrome Urémico, en el que se

comprometen prácticamente todos los sistemas; y de todas las complicaciones de este síndrome la hiperkalemia es la más grave pues puede provocar la muerte debido a un paro cardiaco consecuente con arritmias (ver Funciones Fisiológicas del Potasio).

Queda para el esforzado lector notar que la Kalemia no se corresponde con la cantidad de potasio en el organismo, y deducir porque la kalemia a su vez sí se corresponde con la concentración de potasio del líquido intersticial.

### 1.4 Principales funciones del potasio

- **Metabólica:** Participa en la regulación de una variedad de funciones metabólicas, como la síntesis de proteínas y de glucógeno.
- **Osmótica:** Es el principal osmol activo del líquido intracelular, regulando su volumen.
- **Modulador de irrigación musculatura esquelética.**
- **Excitabilidad celular (neural y muscular):** La relación de la concentración de potasio dentro de las células y del líquido extracelular es el principal determinante del potencial de reposo en la membrana celular. Ver Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (G-H-K).

En relación a esta última función es útil recordar la importancia del potencial de reposo, ya que éste establece el estado para la generación del potencial de acción que es fundamental en la función neural y muscular. La excitabilidad de membrana es función directa de la diferencia entre los potenciales de reposo y umbral.

Los cambios en la concentración de potasio pueden tener importantes efectos en la excitabilidad de la membrana.

**Hipokalemia:** De la ecuación de G-H-K se deduce que una hipokalemia incrementa la magnitud del potencial de reposo, y este cambio reduce la excitabilidad de membrana mediante hiperpolarización de membrana.

**Hiperkalemia:** La hiperkalemia induce cambios opuestos. El efecto inicial es despolarizar la membrana y aumentar la excitabilidad de membrana. Sin embargo, este cambio es transitorio, ya que la despolarización continua tiende a inactivar los canales de sodio activados por voltaje en la membrana celular. El efecto neto es una disminución de la excitabilidad de membrana.

Estos efectos sobre la excitabilidad neuromuscular son clínicamente importantes, ya que son en gran parte responsables de la mayoría de los síntomas graves asociados a alteraciones en el equilibrio del potasio; debilidad muscular, arritmias cardíacas y alteraciones en la conducción cardíaca potencialmente fatales.

### 1.5 Regulación del equilibrio del potasio.

En un adulto sano con un volumen extracelular de 15 a 17 L, la cantidad total de potasio extracelular es de aproximadamente de 60 a 80 mEq. Ahora bien considere lo siguiente, cuando este adulto sano coma 100g de plátano, estará ingiriendo alrededor de 100mEq (396mg) de potasio, si el potasio inicialmente ingerido permaneciera en el líquido extracelular la concentración de potasio extracelular aumentaría con creces a más del doble, dando a lugar a síntomas potencialmente graves que podían atentar contra la vida. Esto evidentemente no ocurre cuando uno se come un inofensivo plátano debido a que existe una regulación de la homeostasis del potasio, que presenta dos pasos, descritos a continuación:

- **Balance interno:** captación celular parcial del potasio ingerido, limitando el aumento de la concentración de potasio extracelular.
- **Balance externo:** excreción urinaria del exceso de potasio (proceso que ocurre en alrededor de 6 a 8h).

A continuación detallaremos los factores que regulan ambos pasos, puesto que la alteración de estos procesos provoca frecuentemente los estados de hiperkalemia e hipokalemia.

#### 1.5.1 Balance Interno:

La distribución del potasio dentro de los compartimientos de los organismos es un proceso donde intervienen tanto factores fisiológicos como patológicos. A continuación describiremos los fisiológicos (para factores patológicos ver más adelante Hipokalemia e Hiperkalemia).

- Actividad de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$
- Insulina
- Adrenalina (vía receptores  $\beta_2$  adrenérgicos)
- Concentración plasmática de  $\text{K}^+$

Los valores basales de adrenalina e insulina mantienen la actividad de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ , e incrementos en los valores de estas hormonas

estimulan la actividad de la bomba. La importancia fisiológica que cumplen ambas hormonas ha sido demostrada mediante la administración de beta-bloqueadores y somatostatina (que inhibe la secreción de insulina), en estos contextos el aumento de la concentración de potasio luego de ingerir el “inofensivo” plátano, ahora es mayor y más prolongada que en un sujeto normal. Por lo tanto esto explicaría porque al ingerir comidas ricas en potasio la concentración no aumenta mucho (insulina) así como también que los pacientes luego de sufrir un estrés grande (adrenalina) puedan sufrir estados hipokalémicos transitorios.

La administración conjunta de somatostatina con beta-bloqueadores dificulta pero no impide la entrada de potasio a las células, lo que indica que existen otros factores que regulan este proceso fisiológicamente. Probablemente el factor más importante en el balance interno del potasio, es la concentración plasmática de potasio per se.

#### 1.5.2 Balance Externo:

Respecto al balance externo, los ingresos de potasio son bastante variables de acuerdo a la dieta, los egresos serán por la orina, heces, y una pequeña fracción por el sudor, y de estas tres vías la excreción urinaria es la más importante en términos cuantitativos y además la única vía regulable. Sin embargo en las situaciones en que no contamos con esta vía de egreso, como en insuficiencia renal, la vía intestinal comienza a cobrar importancia ya que el colon aumenta su secreción de potasio (el colon también es un órgano blanco de la aldosterona).

Excreción renal: La carga filtrada de una sustancia, equivale al producto de la velocidad de filtración glomerular (VFG) y su concentración plasmática. De acuerdo a la excreción renal de potasio es importante señalar los siguientes hechos:

- En condiciones fisiológicas (Kalemia 4,5 mEq/ y VFG conservada) casi todo el potasio filtrado se reabsorbe pasivamente en el túbulo proximal y la rama ascendente gruesa del asa de Henle.
- La reabsorción de potasio en estos segmentos no se eleva, si sube la carga filtrada de Potasio
- Todo exceso de potasio será eliminado por esta vía (todo lo que no se reabsorbió será luego excretado) mientras se conserve indemne la función renal.

La regulación del manejo renal de potasio como se

dijo no opera a nivel proximal, sino más bien a nivel del túbulo cortical (ver figura 1) en donde intervienen tantos factores fisiológicos como patológicos. A continuación describiremos los fisiológicos (para factores patológicos ver más adelante Hipokalemia e Hiperkalemia).

- Aldosterona
- Oferta de sodio al nefrón distal
- Velocidad del fluido tubular distal

**Aldosterona:** Un pequeño aumento en la concentración plasmática de potasio (0,1 a 0,2 mEq/l) es suficiente para incrementar la liberación suprarrenal de aldosterona. Las acciones de la aldosterona a nivel de la célula principal del túbulo colector son:

- Incremento en el número de canales de sodio (ENAC) abiertos. Efecto más precoz
- Aumento de la actividad de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ , que provoca el subsiguiente transporte de sodio fuera de la célula y entrada de potasio, lo que aumenta el pool celular de  $\text{K}^+$
- Aumento del número de canales de potasio (RomK) abiertos.

De acuerdo al modelo esquemático de las vías de transporte implicadas en la secreción de potasio de la **Figura 1**, todos estos efectos de la aldosterona aumentan la secreción distal de potasio.

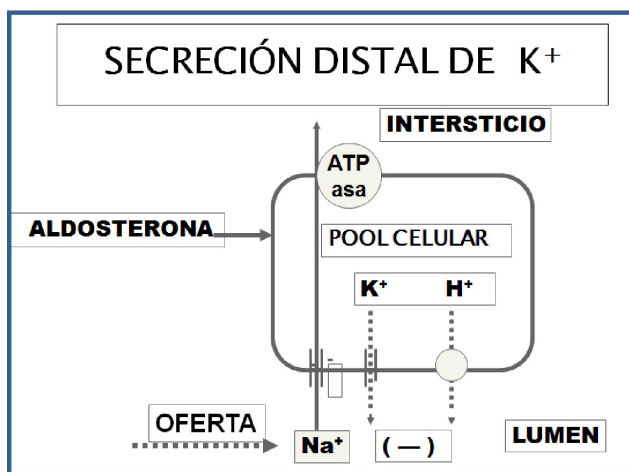


Figura 1: Modelo esquemático de la acción de la Aldosterona.

**Oferta de sodio al nefrón distal:** A una concentración de aldosterona y de potasio constante en el plasma, el incremento del suministro de sodio (como con los diuréticos de asa y tiazidas) tenderá

a incrementar la reabsorción de sodio distal y, por tanto, la secreción de potasio. Por el contrario el descenso en el suministro distal tenderá a disminuir la secreción de potasio y predisponer a la retención de potasio y al desarrollo de hiperkalemia. Un efecto similar se puede alcanzar bloqueando los canales de sodio con los diuréticos ahorradores de potasio, como la amilorida. LA reducción de la entrada de sodio en las células disminuirá también la secreción de potasio

**Velocidad del fluido tubular distal:** Independiente de la acción de la aldosterona, cuando pasa fluido por el nefrón distal, la concentraciones tienden a equilibrarse dentro y fuera de la célula principal, por tanto supongamos que hacemos pasar por el túbulo un líquido que tiene una alta concentración de potasio, ¿qué es lo que va a ocurrir? Va a salir potasio de acá hasta equilibrar la gradiente, va a ser una secreción pasiva de potasio para mantener la gradiente, y eso permite explicar que cualquier mecanismo que aumente la velocidad del flujo del fluido tubular, diuresis osmótica u otra cosa, va a producir también una mayor secreción de potasio

Por lo tanto en nuestro ejemplo, al ingerir un plátano, se espera que el exceso de potasio sea excretado por la vía renal, mediante excreción por excesos de filtración (ya que la reabsorción de potasio es fija) como un rebalse, y por un aumento en la secreción distal de potasio derivado por el aumento en la concentración de aldosterona derivado por el aumento inicial de la Kalemia.

Por último un punto importante a analizar en la regulación fisiológica de la homeostasis del potasio en el balance externo, es considerar lo que ocurre cuando existe un desequilibrio en el balance del sodio.

Si existe una depleción de VAE, el manejo del potasio tiende a mantenerse relativamente indemne, dado que los aumentos de aldosterona que promueven la secreción de potasio se ven contrarrestados por la disminución de la oferta de sodio a nivel distal debido al aumento de la reabsorción proximal de sodio que se produce en estas circunstancias, la conclusión es análoga cuando existe un aumento del VAE.

## HIPERKALEMIA

A menos que exista una carga aguda y masiva de potasio que sobrepase los mecanismos normales

homeostáticos, la hiperkalemia (generalmente definida como una concentración plasmática de potasio por encima de 5mEq/l) se produce por un deterioro en la entrada a la célula, un aumento en la liberación celular o una excreción urinaria reducida. De acuerdo a lo señalado anteriormente se pueden deducir los siguientes principios fisiológicos importantes para presumir la etiología de una hiperkalemia:

- El deterioro de la entrada de potasio a la célula, induce una hiperkalemia aguda pero no crónica, ya que el potasio adicional será excretado en último término por la orina si la función renal está conservada.

- La hiperkalemia crónica siempre se asocia con un deterioro en la excreción renal de potasio.

## 2.1 Etiologías

Las causas más comunes de hiperkalemia se enumeran en la **tabla 1** (abajo). A continuación detallaremos brevemente, los fundamentos fisiopatológicos implicados:

### 2.1.1 Acidosis Metabólica

Los excesos de protones que se acumulan en la acidosis metabólica son tamponados en las células (ver capítulos relacionados). Para mantener la electroneutralidad el movimiento de protones al interior de las células es contrarrestado por un movimiento de potasio al espacio intersticial. El

efecto neto es un aumento de 0,6mEq/l por cada caída en el pH de 0,1 unidades.

La Kalemia varía con el trastorno subyacente, por ejemplo, en la diarrea esta se asocia comúnmente a una depleción de potasio debido a pérdidas gastrointestinales, como resultado de la hipokalemia está presente a menudo, pero la acidosis metabólica de la diarrea hará que la concentración de potasio en el plasma sea más alta de lo que sería si el pH extracelular fuera normal. La corrección de la acidemia en este contexto desenmascarará este fenómeno, conduciendo a una hipokalemia marcada.

### 2.1.2 Deficit de Insulina e Hiperglicemia: Diabetes Mellitus no controlada

La hiperkalemia asociada en la diabetes mellitus no controlada, se debe en parte al déficit de insulina, sin embargo la hiperglicemia y la hiperosmolaridad asociadas desempeñan un rol más importante. La elevación de la osmolaridad plasmática promueve el movimiento osmótico de agua fuera de las células, conduciendo al movimiento paralelo de potasio en el líquido extracelular, esto se debe a que la pérdida intracelular de agua aumenta la concentración de potasio dentro de las células, y de este modo se crea un gradiente de concentración favorable para la salida pasiva de potasio.

La administración de insulina revierte todos estos procesos, la Kalemia en este contexto cae por debajo de lo normal debido a la concurrente depleción de

**Tabla 1. Causas de Hiperkalemia.**

---

## Causas de Hiperkalemia

---

**1. Ingesta aumentada de potasio: podría desempeñar un papel contribuyente pero no es una causa independiente de hiperkalemia a menos que una gran cantidad sea ingerida o perfundida de golpe.**

---

**2. Entrada de potasio reducida en las células o liberación de potasio incrementada (balance interno)**

- Acidosis metabólica (factor regulador patológico, promueve la salida de potasio)
  - Déficit de insulina e hiperglicemia en diabetes mellitus no controlada (disminuye la entrada)
  - Bloqueo beta adrenérgico. (disminuye la entrada)
  - Aumento en la liberación de potasio en las células por lesión tisular, ej: rabdomiolisis después de un trauma o una lesión por aplastamiento. (promueve la salida)
  - Ejercicio
- 

**3. Excreción urinaria de potasio reducida (balance externo)**

- Disminución de la oferta de sodio y agua, asociado a un descenso significativo de la filtración glomerular. IRC, IRA (depleción de VAE genera IRA pre-renal)
  - Hipoaldosteronismo: hiorreninémico, por IECA, por AINEs, por diuréticos ahorradores de potasio e insuficiencia suprarrenal primaria.
-

potasio que ocurre en la diabetes mellitus (ver más adelante Hipokalemia)

### 2.1.3 Ejercicio

El potasio normalmente es liberado por las células musculares durante el ejercicio, esto se debería en parte a un retraso en la recaptación por la bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa, y porque la célula muscular tiene canales de potasio en la membrana inhibidos por ATP (En el contexto bioquímico del ejercicio hay una disminución del ATP).

### 2.1.4 Insuficiencia renal

La hiperkalemia se puede desencadenar en un paciente con insuficiencia renal cuando disminuye la filtración glomerular, lo que conlleva a una disminución de la carga filtrada de potasio, y una disminución de la oferta distal de sodio y agua, lo cual impide al riñón excretar el potasio por el método del "rebalse" o por aumento de la secreción distal de potasio. Por otro lado se puede desarrollar hiperkalemia en un paciente no oligúrico con insuficiencia renal leve a moderada, cuando se superpone algún otro factor, como una carga de potasio aumentada o un hipoaldosteronismo, etc.

### 2.1.5 Hipoaldosteronismo

La hiperkalemia debido a un descenso en el efecto de la aldosterona se debe a una enfermedad renal (deterioro de la secreción de renina), a la disfunción suprarrenal (deterioro de la liberación de aldosterona)

o a la resistencia tubular a la aldosterona. Los hechos fisiopatológicos que dan cuenta de la hiperkalemia serán analizados posteriormente dado que escapan de los objetivos de este capítulo.

## 2.2 Síntomas

Los síntomas son **debilidad muscular** y **alteraciones en la conducción cardíaca**. Los trastornos en la conducción cardíaca inducidos por la hiperkalemia pueden conducir al paro cardíaco y a la muerte. La alteración electrocardiográfica más temprana son las ondas T picudas y estrechas debido a una repolarización más rápida.

## 2.3 Tratamiento

El tratamiento de la hiperkalemia implica la eliminación del exceso de potasio en el cuerpo, y su elección del tratamiento depende de la gravedad de la hiperkalemia. Se resumen en la **tabla 2** (abajo).

## HIPOKALEMIA

Frecuentemente se produce por incremento de pérdidas gastrointestinales y en menos medida por pérdidas urinarias de potasio, aunque también puede ocurrir por un incremento en la entrada a la célula (desequilibrio del balance interno).

**Tabla 2. Tratamiento de la Hiperkalemia.**

Mecanismo	Comienzo de la acción
<b>1. Antagonismo de las acciones de membrana</b> a) Gluconato de calcio	Varios minutos
<b>2. Aumento de la entrada de potasio en las células</b> a) Bicarbonato de Sodio b) Insulina y glucosa c) Agonistas beta2-adrenérgicos	30-60 min y dura varias horas
<b>3. Eliminación de potasio del organismo</b> a) Diuréticos (de asa, tiazidas) b) Resinas de intercambio catiónico c) Diálisis	Varias horas, pero hay que considerar como está la función renal 3 horas Varias horas



**Tabla 3. Principales causas de hipokalemia.**

<b>Principales causas de hipokalemia</b>
<b>1. Descenso de la ingesta en la dieta: podría desempeñar un papel contribuyente a otra causa, pero muy raramente sería el causante</b>
<b>2. Aumento en la entrada a las células: generalmente producen hipokalemia transitoria</b>
a) Alcalosis metabólica
b) Aumento de la actividad betaadrenérgico, como con la liberación de adrenalina durante una respuesta al estrés
<b>3. Aumento de pérdidas gastrointestinales</b>
a) Vómitos
b) Diarrea
c) Drenaje
<b>4. Aumento de pérdidas renales: típicamente requiere hiperaldosteronismo y flujo distal normalmente aumentado</b>
a) Diuréticos de asa y tipo tiazida
b) Vómitos
c) Hiperaldosteronismo primario, más frecuentemente debido a adenoma suprarrenal
d) Hiperaldosteronismo secundario debido a esteosis de la arteria renal
e) Acidosis tubular renal

### 3.1 Etiologías

Las causas más comunes de hipokalemia se enumeran en la **tabla 3** (pág. siguiente). A continuación detallaremos brevemente, los fundamentos fisiopatológicos implicados en alguna de estas etiologías

#### 3.1.1 Vómitos

A lo contrario que pudiese parecer a primera vista las pérdidas de potasio en un vómito son principalmente renales más que gastrointestinales. Las pérdidas de potasio ocurren justo en los primeros días, cuando la elevación de la bicarbonatemia sobrepasa el umbral renal de bicarbonato (que se va elevando progresivamente) y permite la excreción de bicarbonato. Por su parte el bicarbonato se excreta junto al sodio y el potasio para mantener la electroneutralidad, por lo que el aumento de la oferta de bicarbonato sódico a nivel distal promueve la secreción de potasio. Por otro lado el hiperaldosteronismo secundario a la depleción de volumen aumentará también la secreción de potasio.

#### 3.1.2 Pérdidas renales

Para que aumenten las pérdidas renales de potasio (aumento de la secreción distal de potasio) se requieren dos hechos esenciales, aumento en la

actividad o niveles de aldosterona y una oferta de sodio a nivel distal normal o aumentada. El uso de diuréticos de asa y tiazidas incrementan la oferta de sodio a nivel distal al reducir la reabsorción de sodio y a su vez aumentan los niveles de aldosterona al inducir la depleción de volumen.

#### 3.1.3 Hiperaldosteronismo primario

Esta condición consiste en niveles basales elevados de aldosterona, los que sumado a una adecuada oferta de sodio a nivel distal promueven la secreción de potasio a nivel de la célula principal. Se asocia a hipertensión por la retención inadecuada de sodio.

#### 3.1.4 Síndrome de Liddle

Es análogo al caso anterior, con la salvedad que los niveles de aldosterona son normales, y lo que ocurre es un aumento en la actividad de los canales de sodio ENAC por una mutación autosómica dominante. Se distingue del hiperaldosteronismo primario por niveles bajos en sangre de aldosterona y renina.

#### 3.1.5 Síndrome de Bartter y Gittelman

Estos síndromes comparten un esquema fisiopatológico similar que cumple las siguientes características:

- Falla en la reabsorción de sodio con el consecuente

aumento de la oferta de sodio a nivel distal.

- Aumento en la secreción de potasio, que produce hipokalemia.
- Aumento en la secreción de protones, que produce alcalosis metabólica.
- Hiperplasia de la zona aparato yuxtaglomerular con aumento en la producción de renina.
- Aumento de PGI<sub>2</sub> endotelial asociado a la hipokalemia (PGI<sub>2</sub> con efecto vasodilatador).
- Activación del eje renina-angiotensina por depleción de volumen (efecto vasoconstrictor).

Presión arterial normal por antagonismo de los efectos vasoconstrictores y vasodilatadores descritos anteriormente.

- Niveles de aldosterona variables.

Los niveles de aldosterona tienden a aumentar por el aumento de renina pero tienden a disminuir por la hipokalemia, por lo que la suma algebraica de ambos efectos determina las concentraciones de aldosterona, que pueden ser baja, normal o alta.

#### a) Síndrome de Bartter

Es un trastorno que se produce en las células epiteliales del asa gruesa ascendente de Henle, por una mutación que hace fallar el canal NKCC2 o el CLC (canal de cloro basolateral), o el ROMK (canal de potasio luminal). Cualquiera de estas mutaciones induce una depleción de sodio. Este trastorno a su vez impide la absorción paracelular de calcio y magnesio que ocurre a nivel del asa gruesa de Henle, sin embargo ambos iones se pueden reabsorben transcelularmente en el túbulo distal, por lo cual la calcemia y magnesemia no se ve alterada.

#### b) Síndrome de Gittelman

Es un trastorno que afecta a las células del túbulo contorneado distal. En la membrana luminal estas células tienen el co-transportador NCC, que es sensible a las tiazidas. Este co-transportador es el que está mutado produciendo a una depleción de sodio. Sin embargo a este nivel existe un co-transportador de sodio-magnesio, que aumenta su actividad al tener una mayor oferta de sodio lo que promueve la secreción y posterior excreción de magnesio. La hipomagnesemia derivada de este proceso genera un hiperparatiroidismo secundario que promueve una reabsorción anormal de calcio a nivel distal.

Por lo tanto en un síndrome de gittelman habrá una hipomagnesemia con una hipocalciuria.

#### 3.1.6 Acidosis Tubular Renal

En los casos de acidosis tubular tipo 1, en los que solo la secreción distal de protones no se puede llevar a cabo, la reabsorción de sodio se ve acoplada principalmente a la secreción de potasio induciendo a un aumento de este proceso, lo que causaría la hipokalemia.

En la acidosis tubular tipo 2, los niveles de potasio se encuentran normales en ausencia de tratamiento con bicarbonato de sodio, cuando este se administra para reducir la acidosis, aumenta la excreción de bicarbonato urinario produciéndose el mismo efecto que ocurría en los vómitos.

#### 3.1.7 Alcalosis Metabólica

Puede producir hipokalemia, dado que para que ocurra el tamponamiento intracelular, se necesita que salgan protones de la célula, y para mantener la electroneutralidad, este proceso se ve acoplado por el ingreso de potasio a la célula

### 3.2 Síntomas

La hipokalemia se ve asociada a diabetes insípida nefrogénica, debilidad muscular, arritmias y alteraciones en la conducción cardíaca.

### 3.3 Tratamiento

Excepto para la entrada transitoria en el interior de las células, el tratamiento de la hipokalemia consiste en la administración de potasio.

Las formas en la que se administra potasio usualmente son en forma de cloruro de potasio o bicarbonato de potasio.

- cloruro de potasio: a nivel de la célula principal, en el túbulo colector la reabsorción de sodio por los canales ENAC se debe acompañar de la secreción de protones, potasio, o bien la reabsorción de cloruro para mantener la electroneutralidad. Al administrar cloruro de potasio aumenta la concentración y por tanto la carga filtrada de cloruro, lo que promueve que la reabsorción de sodio se vea acoplada principalmente a la reabsorción de cloruro y no a la secreción de potasio o protones.

- bicarbonato de potasio: Se administra en caso de acidosis metabólica asociadas a hipokalemia con umbral renal de bicarbonato conservado.

#### Bibliografía

1. Fauci A, et cols. Harrison: Principios de Medicina Interna, 17 Ed. McGraw-Hill/Interamericana de México, 17ª edición, 2008.
2. Helmut G. Rennke, Bradley M. Denker, Burton David Rose. Renal pathophysiology: the essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
3. Burton David Rose, Theodore W. Post. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill Professional, 2001
4. Singer, R.B. and Hastings, A.B. "Improved Clinical Method for Estimation of Disturbances of Acid-Base Balance of Human Blood", *Medicine*, 27, 223; 1948.
5. Gallardo P, Velarde V, Vio C, Alvo M, Pacheco A, Rodrigo R, editores. Fisiología renal y metabolismo hidrosalino. 1 ed. Santiago: Universidad Católica de Chile;2007.



---

# INTRODUCCIÓN A LOS TRASTORNOS ÁCIDO-BASE.

## INTRODUCTION TO ACID BASES DISORDERS

David Gil\*

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

---

### Contacto

[david.gil.becerra@gmail.com](mailto:david.gil.becerra@gmail.com)

---

### Resumen

El equilibrio o balance ácido-base (A-B) es la diferencia entre ingresos de ácido (o pérdidas de base) y egresos de ácido (o ganancias de base).

Nuestro organismo somete al equilibrio de protones a una fina regulación llevada a cabo por los Tampones intracelulares, Tampones extracelulares, Pulmón, Riñón y Hueso. La importancia de estos mecanismos y de su adecuada comprensión radica en que un desequilibrio de la concentración de protones en nuestro organismo puede llevar a graves alteraciones, e inclusive generar un peligro vital.

El siguiente capítulo se dedica a analizar conceptos generales sobre el equilibrio ácido-base, y los mecanismos que nuestro organismo posee para su regulación.

*Palabras clave: trastorno acido base, protones, bases, riñón.*

### Abstract

The acid-base balance (AB) is the difference between acid entry (or loss of base) and expenses of (or earnings base).

Our organism handle the balance of protons with astrict regulation performed by intracellular buffers, buffers extracellular, Lung, Kidney and Bone. The importance of these mechanisms and their proper understanding is that an imbalance in the concentration of protons in our body can lead to serious disturbances, and even generate a vital danger.

The next chapter aimed to discuss general concepts of acid-base balance, and the mechanisms that our body has to regulate it.

*Key words: acid base disorder, proton, base, kidney.*

Antes de iniciar esta revisión, es importante conocer los valores normales de parámetros del equilibrio ácido-base, medidos en sangre arterial:

<p style="text-align: center;"><b>pH = 7.35-7.45</b>  <math>p\text{CO}_2 = 40 \pm 3 \text{ mmHg}</math>  <math>[\text{HCO}_3^-] = 24 \pm 1 \text{ mEq/Lt}</math>  <math>\text{CO}_2 \text{ total} = 26-28 \text{ mmoles/Lt}</math>  <math>\text{Buffer Base (BB)} = 45-50 \text{ mEq/Lt}</math>  <math>\text{Base Excess (BE)} = 0 \pm 2 \text{ mEq/Lt}</math>  <math>\text{Anión Gap} = 9-14 \text{ mEq/Lt}</math></p>
---

Tabla 1.

\* El  $\text{CO}_2$  total son todas las formas en que interviene el  $\text{CO}_2$ : **bicarbonato**, **ácido carbónico**,  **$\text{CO}_2$  disuelto** y **carbaminos compuestos** (compuestos que se forman con las proteínas, una de ellas la hemoglobina (Hb)). La suma de todos estos es el  $\text{CO}_2$  total. El más importante de todos estos es el **bicarbonato**:  $\text{CO}_2 \text{ total} = 26 \text{ mmol/Lt}$ ;  $[\text{HCO}_3^-] = 24 \text{ mmol/Lt}$  (para éste  $\text{mmol} = \text{mEq}$ ). Por ende, sólo  $2 \text{ mmol/Lt}$  corresponden a los demás estados en que se encuentra el  $\text{CO}_2$ .

## BALANCE ÁCIDO-BASE

La condición normal de la homeostasis ácido-base es un balance igual a cero ( $\text{Ingresos} - \text{Egresos} = 0$ ). Con ingresos nos referimos a ganancia de protones o pérdida de bases (como bicarbonato), y con egresos a la pérdida de protones o ganancia de bases. Cuando hay un aumento de los ingresos por sobre los egresos (balance positivo de protones o negativo de bases), hablamos del trastorno ácido-base **Acidosis**; en caso contrario, un aumento de los egresos por sobre los ingresos (balance negativo de protones o positivo de bases), es una **Alcalosis** o **Baseosis**. Sin embargo en dichas situaciones no necesariamente estará alterado el pH de la sangre, pues hay mecanismos compensatorios que pueden estar influyendo en su normalización, enmascarando los trastornos ácido-base mencionados. Los mecanismos compensatorios actúan sobre la variable regulada que corresponde al pH de la sangre (rango normal: 7.35-7.45, dando cuenta de una  $[\text{H}^+] = 40 \pm 5 \text{ nM}$  en sangre arterial). Los factores que pueden alterar o compensar el pH

sanguíneo son:

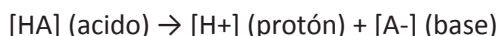
- 1) Tampones del espacio extracelular.
- 2) Tampones del espacio intracelular.
- 3) Pulmones.
- 4) Hueso.
- 5) Riñón.

A continuación analizaremos uno por uno:

### 1 Tampones del espacio extracelular (EC) (sangre)

Los tampones son sustancias que amortiguan los cambios de pH de las soluciones. Son útiles como tampones los ácidos o bases **débiles**, dado que ellos establecen un equilibrio entre el ácido o base y sus productos de disociación, base o ácido conjugados respectivamente (estos últimos forman sales con otros elementos), al contrario de un ácido fuerte como HCl que en solución tenderá a disociarse completamente, es decir el equilibrio estará desplazado hacia los productos. Estos tampones pueden captar los protones o bases que se agreguen a la solución, evitando cambios en el pH. Por ejemplo en el caso de un sistema tampón ácido/base conjugada, si agregamos un ácido a la solución (como HCl), los protones que éste libere serán captados por la base conjugada, convirtiéndose ésta en ácido; en cambio, si agregamos una base a la solución (como NaOH), el ácido tampón le donará sus protones, transformando a la base en agua (para este ejemplo; no siempre se forma agua) ( $\text{H}^+ + \text{OH}^- = \text{H}_2\text{O}$ ) y él mismo en una base conjugada formando una sal, en este ejemplo con  $\text{Na}^+$ .

Si se analiza una reacción ácido-base:



En equilibrio:

$$[\text{HA}] = [\text{H}^+] * [\text{A}^-]$$

A partir de esta reacción en equilibrio, se puede obtener la constante de equilibrio ( $K_a$ ) de la reacción donde el reactante (denominador) es el ácido (HA) y los productos (numerador) son la base conjugada ( $\text{A}^-$ ) y el protón, quedando así:

$$K_a = \frac{[\text{A}^-] * [\text{H}^+]}{[\text{HA}]}$$

Reordenando:

$$[H^+] = K_a * [HA] / [A^-]$$

Recordemos que el pH es el logaritmo negativo de  $[H^+]$ , por ende aplicando  $-\log$  a ambos lados de la ecuación obtenemos:

$$-\log [H^+] = -\log K_a + -\log [HA] / [A^-]$$

Sabiendo que  $-\log K_a = pK_a$  e invirtiendo la relación de  $[HA]/[A^-]$  para llevar el log a positivo, nos da:

$$pH = pK_a + \log [A^-] / [HA]$$

A partir de esto, se infiere que el mejor sistema tampón es aquél de  $pH=pK_a$ , pues:

$pH-pK_a = 0 = \log [A^-] / [HA]$ ; debiendo ser  $[A^-] / [HA] = 1$ , es decir igual concentración de sal (o base conjugada) que de ácido, teniendo el sistema igual capacidad de tamponar la adición ya sea de ácido o de base.

Los tampones de la sangre son:

- 1) Bicarbonato  $HCO_3^- / H_2CO_3$
- 2) Fosfato  $Na_2HPO_4 / NaH_2PO_4$
- 3) Proteínas Prot-/ HProt
- 4) Hemoglobina Hb-/ HHb

El conjunto de todos los tampones lo llamamos Buffer Base (BB) (o Base Tampón), que alcanza los 45-50 mEq/L (medida a una  $pCO_2$  de 40 mmHg, explicado más adelante). De todos los tampones, el bicarbonato es el más importante, pero corresponde solamente a la mitad (24 mEq/L).

### 1.1 Sistema tampón bicarbonato:

Se presenta su ecuación en la **Figura 1**.

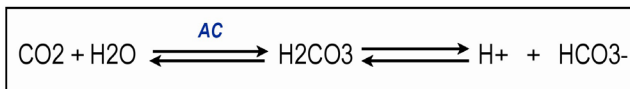


Figura 1: Figura del equilibrio del tampón bicarbonato.

En este sistema la reacción limitante es la catalizada por la anhidrasa carbónica (A.C.), enzima ampliamente distribuida por el organismo (glóbulo rojo, epitelios,

etc.). Recordando la ecuación de equilibrio químico presentada anteriormente, para este caso es:

$$K'a = [H^+] * [HCO_3^-] / [CO_2]$$

$$[H^+] = K'a * [CO_2] / [HCO_3^-]$$

El agua y ácido carbónico no se incluyen en la ecuación pues el primero es una constante (se puede incluir en la  $K_a$ , por ende  $K'a$ ) y el segundo está en cantidades mínimas en la sangre. Después, como  $K'a = 800$  nM ( $800 * 10^{-9}$  M);  $[CO_2] = pCO_2 * 0.03$ , donde  $pCO_2$  es la presión parcial y 0.03 es el coeficiente de solubilidad (d), ambos del gas en el plasma, fórmula que indica las moléculas que pasan de fase gaseosa a acuosa. Por ende:

$$[H^+] = 800 * 10^{-9} * pCO_2 * 0.03 / [HCO_3^-]$$

Sacando el  $-\log$  a ambos lados nos queda:

$$pH = 6.1 + \log [HCO_3^-] / pCO_2 * 0.03$$

### Ecuación de Henderson-Hasselbalch

Ahora bien, volviendo a la figura 1 de este sistema tampón, si por ejemplo existe una falla ventilatoria y se retiene  $CO_2$  (hipercapnia), el equilibrio químico se desplazará a la derecha, aumentando la producción de  $H^+$  pero también de  $HCO_3^-$ , ambos en proporción 1:1. Sin embargo tenemos una acidosis respiratoria, aunque el ácido y la base aumentan por igual. Esto ocurre porque, si bien aumenta la  $[HCO_3^-]$  por un desplazamiento de reacción para restablecer la  $K$ , éste bicarbonato no está titulando los protones libres pues está disociado en función de mantener un equilibrio químico; por ende ese exceso de bicarbonato no sirve para tamponar y de este modo disminuye el pH a causa del aumento de la  $[H^+]$ .

A partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch podemos orientarnos hacia los trastornos subyacentes, sólo contando con dos valores de variables. Por ejemplo si tenemos un pH ácido, y el valor de  $pCO_2$  es normal (40 mmHg), esperaríamos

que la  $[\text{HCO}_3^-]$  esté baja, para explicar el pH disminuido.

Es importante considerar que los tampones más efectivos tienen un  $\text{pKa} \pm 1.0$  unidades de pH. No obstante, el pKa del sistema bicarbonato es 1.3 unidades inferior al pH fisiológico ( $7.4 - 6.1 = 1.3$ ). Además la sal (recordemos que la base al tener carga negativa puede estar unida a un catión formando  $\text{NaHCO}_3$  o  $\text{KHCO}_3$ , entre otros) en relación al ácido es 20:1, lo que implica mayor efectividad para tamponar ácidos. Sin embargo su componente ácido ( $\text{CO}_2$ ) es gaseoso y además muy difusible, lo que permite una modificación muy rápida de sus niveles mediante la respiración, volviendo a este sistema muy efectivo.

## 2 Tampones del espacio intracelular (IC)

Son cuantitativamente más importantes que los tampones del EC. Cuando hay un aumento de  $[\text{H}^+]$  (acidosis) en el EC, estos se translocan al IC intercambiándose por  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  o acompañándose de  $\text{Cl}^-$  en función de mantener el gradiente electroquímico, siendo lo más común el intercambio con  $\text{K}^+$ ; de este modo la kalemia clásicamente sube (hiperkalemia) al coexistir con una acidosis. En caso contrario, al haber una alcalosis, la célula provee protones al EC y capta potasio, produciendo una disminución de la kalemia (hipokalemia). Según esto, es importante tener en cuenta que cambios en la kalemia pueden relacionarse al estado ácido-base del organismo.

## 3 Regulación respiratoria del balance ácido-base

En condiciones normales todos los ácidos volátiles producidos deben ser eliminados por el pulmón. El  $\text{CO}_2$  es un gas soluble en los líquidos corporales, y muy difusible, unas 20 veces más que el  $\text{O}_2$ , lo que permite su fácil eliminación por la espiración. El  $\text{CO}_2$  tisular, procedente del metabolismo, se mueve hacia el plasma, donde tiene las siguientes posibilidades:

- a) Se puede disolver.
- b) Se puede hidratar a bicarbonato, en una mínima cantidad, porque en el plasma casi no hay anhidrasa carbónica (AC).
- c) En su mayor parte (88%), ingresa al glóbulo rojo donde principalmente se hidrata a bicarbonato, vía anhidrasa carbónica del hematíe, y sale del eritrocito

a través del intercambiador cloruro bicarbonato. Una parte menor se queda libre o se une a la hemoglobina (Hb) formando compuestos carbamino.

Debido a lo explicado en c) el pH venoso es sólo ligeramente más ácido que el arterial (0.04 unidades menos).

También es importante que los  $\text{H}^+$  generados vía anhidrasa carbónica, son captados por fosfatos intraeritrocíticos y principalmente por la Hb, la cual a pH sanguíneo normal tiene predominio de cargas negativas, comportándose como una base y así puede captar los protones. Cuando la Hb se desoxigena aumenta su carácter básico, aceptando así más protones; esta desoxigenación ocurre principalmente a nivel de tejidos, donde precisamente la Hb debe captar el  $\text{CO}_2$  del metabolismo y también los protones generados a partir de éste; son estas mismas sustancias las cuales disminuyen la afinidad de la Hb por el oxígeno, permitiendo su rápida desoxigenación (efecto Böhr). Lo contrario ocurre a nivel del capilar pulmonar, donde existe baja  $\text{pCO}_2$  y alta  $\text{pO}_2$ , por ende no se produce este efecto.

Los reguladores de la ventilación alveolar son la  $\text{pO}_2$ , la  $\text{pCO}_2$  y en menor medida el pH. Los quimiorreceptores son quienes captan estas variables de la sangre, enviando señales al centro respiratorio del bulbo, el cual activará/inhibirá las motoneuronas que controlan los músculos respiratorios, llevando a un aumento/disminución de la ventilación alveolar (VA) y consecuentemente a una modificación de la  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$  y del pH (recordar que un aumento de VA lleva a una disminución de la  $\text{PACO}_2$ , la cual al estar en estrecho equilibrio con la  $\text{pCO}_2$ , lleva a una disminución de ésta; lo mismo que la  $\text{PAO}_2$  con la  $\text{pO}_2$ ; también se altera el pH como lo indica la Figura 1.). El problema de este sistema es que es autorregulado, es decir la misma normalización de las variables reguladas, principalmente la  $\text{pCO}_2$  (a la cual son más sensibles los quimiorreceptores, por deberse de una variable de rango más estrecho que la  $\text{pO}_2$  y por estar firmemente relacionada con el pH, llevarán a una inhibición de la compensación respiratoria, restándole eficiencia.

Otro aspecto relevante de la regulación respiratoria es que cuando estamos en el rango de acidosis (sin compensación aún, por ende con pH disminuido) la pendiente de la curva Ventilación vs. pH es más



pronunciada que en el rango de alcalosis (con pH aumentado); es decir, la compensación respiratoria es más sensible y efectiva en situaciones de acidosis que de alcalosis metabólicas (**Figura 2**).

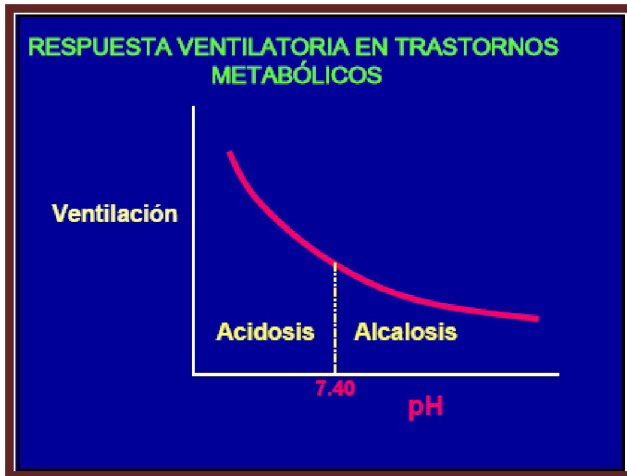


Figura 2: Respuesta ventilatoria en trastornos metabólicos.

Estas compensaciones respiratorias pueden ser predichas, lo cual es valioso para distinguir una compensación fisiológica vs. un trastorno respiratorio agregado, que altera los niveles de pCO<sub>2</sub>. Esto es posible pues, por ejemplo, si tenemos una alteración del pH, tenemos también una pCO<sub>2</sub> esperable, pues el sistema es autorregulado. Si se utilizan los valores de pendientes para acidosis y alcalosis de la curva Ventilación vs. pH ( 1.25 para acidosis y 0.75 para alcalosis), se puede estimar el cambio en pCO<sub>2</sub> según el cambio en HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>:

Trastorno	$\Delta\text{HCO}_3^- \longrightarrow \Delta\text{pCO}_2$
Acidosis metabólica	$\downarrow (\text{mEq/L}) \times 1.25 \rightarrow \downarrow \text{mm de HG de CO}_2$
Alcalosis metabólica	$\uparrow (\text{mEq/L}) \times 0.75 \rightarrow \uparrow \text{mm de HG de CO}_2$

*Esta tabla nos indica que en acidosis metabólica la pCO<sub>2</sub> debería disminuir 1.25 veces la reducción de [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]. Por otra parte, en alcalosis metabólica la pCO<sub>2</sub> debería aumentar 0.75 veces el incremento de [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]. Todo esto sería lo esperable para una compensación respiratoria genuina.*

Para aplicar estas predicciones, debemos restar 24 (valor ideal de [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] en mEq/lit) al valor de [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] real (medido en la sangre en ese momento), obteniendo el valor absoluto de esta diferencia. Este

resultado lo multiplicamos por 1.25 (en acidosis) o por 0.75 (en alcalosis), y lo obtenido es la reducción o aumento, respectivamente, de la pCO<sub>2</sub> (tomando como valor ideal 40 mmHg). Ahora, ¿cómo saber si estamos frente a una compensación o trastorno agregado o primario? Por ejemplo si un individuo está en acidosis metabólica (no por el pH, sino que por otros criterios analizados más adelante), y según la predicción la reducción de pCO<sub>2</sub> esperable = 10 mmHg, es decir debería tener una pCO<sub>2</sub> = 40 mmHg – 10 mmHg = 30 mmHg; y al medir los pCO<sub>2</sub> sanguínea ésta coincide (o se aproxima bastante), estamos frente a una compensación fisiológica del trastorno de acidosis metabólica. En cambio si en este mismo individuo, la pCO<sub>2</sub> sanguínea hubiese sido 25 mmHg, muy probablemente estamos frente a otro trastorno primario además de la acidosis metabólica: una alcalosis respiratoria; o también, si la pCO<sub>2</sub> medida hubiese sido 38 mmHg, sería evidente la presencia de un trastorno agregado de acidosis respiratoria.

#### 4 Tamponamiento óseo

El hueso tiene sales alcalinas como carbonato, fosfato, que pueden captar protones y titularlos. Sin embargo esto actúa en caso de trastornos crónicos de acidosis metabólica, como una insuficiencia renal crónica (IRC), hiperparatiroidismo secundario o acidosis tubular, llevando a una desmineralización ósea, con la nefasta consecuencia de fracturas patológicas.

#### 5 Regulación renal del balance ácido-base

El riñón controla el balance ácido-base respondiendo a dos señales: pCO<sub>2</sub> y pH, para regular la excreción de H<sup>+</sup> y mantener la [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] dentro de límites apropiados. Si baja el pH, el riñón debe reabsorber más bicarbonato y eliminar más ácido. En la célula tubular hay anhidrasa carbónica, por ende al ingresar CO<sub>2</sub> éste se hidrata a ácido carbónico y así se forma bicarbonato y H<sup>+</sup> (éste último también puede ingresar directamente a la célula tubular). Por ende, al haber un aumento de pCO<sub>2</sub> habrá mayor sustrato para esta reacción; a su vez, una disminución de pH aumentará el pool intracelular de protones, los cuales se translocan hacia la célula como se explicó en los mecanismos de tamponamiento intracelular, incrementándose el producto de la reacción desde

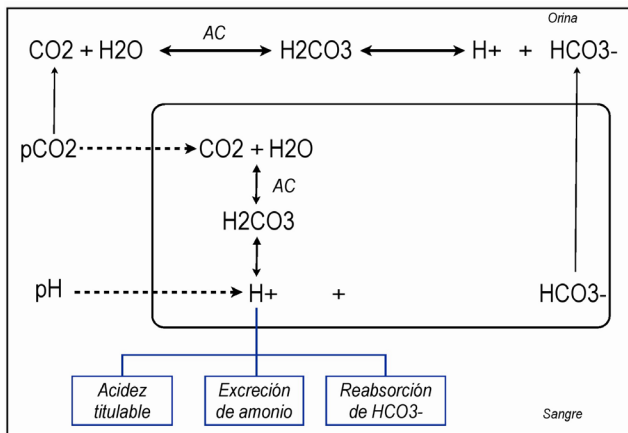


Figura 3: Manejo renal del bicarbonato y la acidez titulable.

CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O hasta H<sup>+</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (Figura 3). Finalmente, si más protones se forman (sea a través de la reacción catalizada por AC o simple translocación de protones) más de ellos se secretarán al lumen tubular y así podrá reabsorberse o regenerarse más HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (se explicará más adelante), y aumentar la excreción neta de ácido (ENA = Acidez titulable + NH<sub>4</sub><sup>+</sup> - HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>; se explicará más adelante). Se reitera, no es necesario que aumenten la pCO<sub>2</sub> y el pH conjuntamente, con uno de ellos basta para inducir los mecanismos de acidificación urinaria. Obviamente una disminución de estas variables desplazará la reacción de la AC a la izquierda, disminuyendo la cantidad de protones disponibles para ser secretados. En el caso de los trastornos respiratorios, al actuar ambas señales (pH y pCO<sub>2</sub>) se da un eficiente mecanismo compensatorio, que en el caso de trastornos crónicos puede no sólo compensar, sino llevar a la normalización del pH. Es importante recordar que la compensación renal del equilibrio ácido-base es lenta, puede demorar de 2-3 días.

Como se mencionó, el riñón controla los niveles de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> por dos mecanismos, reabsorción tubular del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado por el glomérulo y la regeneración de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, proceso que implica recuperar el bicarbonato que se gastó en la titulación de ácido fijo, mediante la excreción renal de protones.

### 5.1 Reabsorción de bicarbonato

Aproximadamente el 80% del proceso ocurre en el túbulo proximal fundamentalmente por la unión del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> con H<sup>+</sup> formando H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y posteriormente

agua y CO<sub>2</sub> (reacción catalizada por la Anhidrasa Carbónica IV o luminal). Este último puede difundir por el epitelio tubular, por difusión simple o facilitada a través de Aquaporina-1, y reaccionar en el interior de la célula con agua generando nuevamente H<sup>+</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (catalizada por Anhidrasa Carbónica II o citosólica). El HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> se reabsorberá por basolateral en conjunto con 3 iones Na<sup>+</sup> por un cotransportador y el H<sup>+</sup> saldrá por apical a través de un intercambiador con Na<sup>+</sup> o una H<sup>+</sup>-ATPasa (Figura 4). Estos mismos protones irán a formar, junto con bicarbonato, ácido carbónico, repitiéndose el proceso desde el principio. Recordar que un aumento del pool celular de protones (como en una acidosis) conlleva un incremento en la secreción tubular de ellos por estos transportadores, aumentando así la reabsorción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> para restablecer el equilibrio ácido-base.

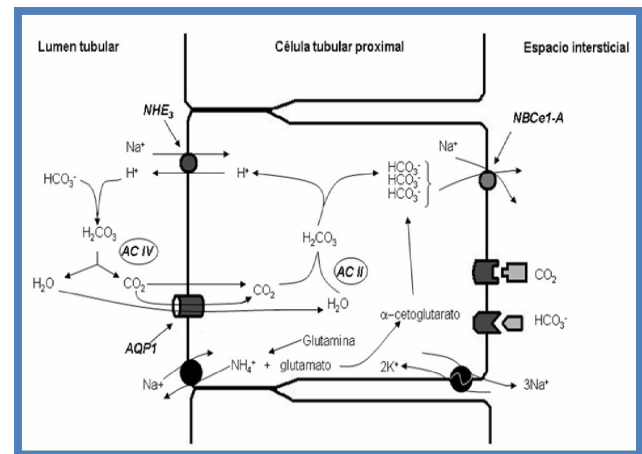


Figura 4. Esquema de la célula tubular proximal.

Otros sectores del nefrón también reabsorben HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: el asa gruesa ascendente de Henle (15% de carga filtrada), por el mismo mecanismo que en el túbulo proximal; y el 5 % de la CF se reabsorbe en el nefrón distal (células intercaladas tipo A). En este último cambian los transportadores de H<sup>+</sup> apicales (no hay intercambiador Na<sup>+</sup> - H<sup>+</sup>, pero sí H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa, que actúa minoritariamente) y el transportador que transloca HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> al plasma en la membrana basolateral (el intercambiador Cl<sup>-</sup> - HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).

La reabsorción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> depende de:

**I. La cantidad de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> presente en el túbulo:** se reabsorbe todo hasta un límite de 24-25 mEq/lit en el plasma, el denominado umbral renal de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, más

allá del cual aparece bicarbonato en la orina.

**II. Estado del volumen extracelular (VEC).** Al depletarse el VEC aumentan los niveles de angiotensina II, ya sea por estimulación de barorreceptores sistémicos y posterior liberación de norepinefrina o por liberación de renina (por barorreceptores en el aparato yuxtglomerular). Esta hormona liberada estimula el intercambio de  $H^+$  para reabsorber más sodio (recordar intercambiador  $Na^+ - H^+$ ), aumentando la secreción de  $H^+$  a nivel del túbulo proximal, y esto lleva a mayor reabsorción de bicarbonato por la reacción catalizada por la anhidrasa carbónica IV o luminal.

**III. Niveles de  $pCO_2$  plasmático.** Por lo ya explicado, por aumentar el sustrato para la anhidrasa carbónica II o citosólica, aumenta el pool intracelular de  $H^+$ , pudiendo secretarse más y así reabsorberse más  $HCO_3^-$ .

**IV. Niveles de mineralocorticoides.** El hiperaldosteronismo aumenta la reabsorción de  $HCO_3^-$ , aunque en realidad la acción fundamental es estimular el transportador de sodio ENaC de las células principales del túbulo colector, generando un potencial transepitelial negativo, estimulando la secreción de cationes intracelulares, dígame de  $K^+$  o  $H^+$  (dependiendo de cual presente un mayor pool celular); además la aldosterona estimula la bomba  $H^+-ATPasa$ . Así, en el fondo se produce más regeneración de  $HCO_3^-$  que reabsorción, ya que en el túbulo colector ocurre poco este proceso.

**V. Nivel de potasio plasmático.** La hipokalemia lleva a un aumento de la reabsorción de  $HCO_3^-$ , pues si baja el potasio extracelular saldrá potasio de la célula tubular (al igual que las demás células del organismo) por intercambio con  $H^+$ , para normalizar la kalemia. Entonces la hipokalemia produce mayor secreción de  $H^+$ , por aumento de la disponibilidad de  $H^+$  al interior de la célula tubular, pudiendo secretar más y así reabsorber más  $HCO_3^-$ .

Los factores analizados que influyen en la reabsorción de  $HCO_3^-$ , al aumentarla se habla de que aumentan el umbral renal de  $HCO_3^-$ , pues se requerirán mayores niveles plasmáticos de  $[HCO_3^-]$  para producir su excreción urinaria. Finalmente también importa en la regulación del umbral renal del bicarbonato, la  $[Cl^-]$  plasmática. Esto se explica por las células intercaladas tipo B del nefrón distal, que son la imagen en espejo de las células intercaladas tipo A, pues en lugar de

reabsorber bicarbonato, estas células lo secretan por el mismo intercambiador  $Cl^- - HCO_3^-$  (que ahora es apical), dependiendo de la cantidad de cloruro que llegue a la membrana apical por el túbulo: a mayor cantidad, mayor secreción de  $HCO_3^-$ , y una caída del umbral renal de  $HCO_3^-$ .

## 5.2 Regeneración de bicarbonato

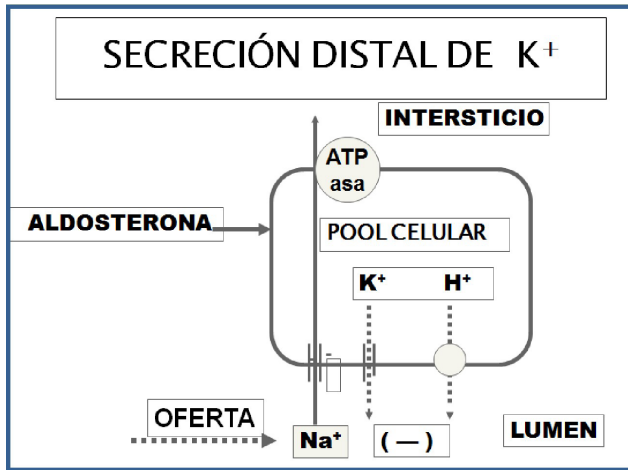
El organismo debe ser capaz de regenerar el  $HCO_3^-$  gastado en tamponar los ácidos fijos que diariamente ingresan al organismo. Los  $H^+$  que se secreten en el túbulo proximal (intercambiador  $Na^+ - H^+$  o  $H^+-ATPasa$ ), o en el nefrón distal (transporte activo con  $H^+-ATPasa$  o  $H^+-K^+-ATPasa$ ), y que no se combinen con  $HCO_3^-$ , no permitirán la reabsorción de éste, eliminándose como acidez titulable o amonio ( $NH_4^+$ ) y significando una ganancia de  $HCO_3^-$  (Regeneración del  $HCO_3^-$ ). Por cada 1 mEq excretado de  $H^+$ , se regenera 1 mEq de  $HCO_3^-$ .

Esta regeneración ocurre fundamentalmente en el nefrón distal, así como la reabsorción ocurre principalmente en el túbulo proximal. La secreción distal de protones aumenta la  $[H^+]$  en el lumen tubular disminuyendo el pH considerablemente (la mayor caída de pH en el túbulo ocurre a este nivel, pudiendo llegar a un nivel de 4.5), debiendo por ello existir mecanismos de tamponamiento de dichos  $H^+$ .

Los protones secretados en el nefrón distal por las células intercaladas tipo A se unirán a amoníaco ( $NH_3$ ), formando amonio ( $NH_4^+$ ), o a fosfatos ( $HPO_4^{2-} + H^+ = H_2PO_4^-$ ) (componente de acidez titulable), siendo tamponados y ayudando así a la regeneración de  $HCO_3^-$ . Recordemos también que los sistemas secretores de  $H^+$  son estimulados por aldosterona, incidiendo esta hormona en la regeneración de bicarbonato (**Figura 5**); por eso el hiperaldosteronismo se puede acompañar de alcalosis metabólica.

Como se dijo, la regeneración de  $HCO_3^-$  depende de:

**I. Acidez Titulable:** corresponde a los miliequivalentes necesarios de base que deben adicionarse para llevar el pH de la orina a 7.4. Está compuesta por el sistema tampón fosfato monoácido ( $HPO_4^{2-}$ ) / fosfato diácido ( $H_2PO_4^-$ ), que al tener un  $pK_a = 6.8$  es ideal para los pH que normalmente presenta la orina; y por la creatinina, de menor importancia, que funciona en rangos bajos de pH urinario.



**II. Excreción de Amonio:** es el mecanismo más importante en la regeneración de  $\text{HCO}_3^-$ , especialmente en niños donde el proceso de acidez titulable está poco desarrollado. El aminoácido glutamina por desaminación produce  $\text{NH}_3$  en el túbulo proximal, que en el lumen forma  $\text{NH}_4^+$  al captar un protón, para su posterior eliminación (aunque también puede secretarse como  $\text{NH}_4^+$  por el intercambiador  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ ); la glutamina además continúa una vía metabólica formando  $\alpha$ -cetoglutarato, el cual puede ir a la gluconeogénesis o al ciclo de Krebs, generando 2 moléculas de  $\text{HCO}_3^-$  en el proceso, el cual se absorbe al plasma. La reacción regulada del proceso es la generación de  $\text{NH}_3$  a partir de glutamina. La glutamina puede provenir de la membrana basolateral o luminal. Este mecanismo puede sufrir una tremenda activación en presencia de acidosis. Por ejemplo existen transportadores de glutamina, que se activan con acidosis.

En este proceso ocurre una recirculación del amonio: el amonio es impermeable hasta que llega al asa gruesa ascendente de Henle, donde es reabsorbido por el cotransportador  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  ( $\text{NKCC2}$ ), ocupando el lugar del  $\text{K}^+$ , o también por vía paracelular, posteriormente entrando al intersticio. Ahí pasa nuevamente a  $\text{NH}_3$ , el cual difunde al túbulo colector, pero también puede reingresar al lumen del túbulo proximal, uniéndose a un  $\text{H}^+$  y repitiendo el ciclo. Los  $\text{H}^+$  que se estén secretando por las células intercaladas tipo A al lumen del túbulo colector, se unirán al  $\text{NH}_3$  que difundió, formando  $\text{NH}_4^+$ , el cual ya no puede recircular, excretándose finalmente por la orina.

## Respuesta temporal de sistemas tamponantes

Frente a una carga de ácidos fijos, el principal tampón extracelular, es decir, el bicarbonato, es el primero en actuar. El buffer intracelular actúa después, y se detecta por la consiguiente salida de potasio (intercambio para mantener el gradiente electroquímico). Después viene el sistema respiratorio aumentando la ventilación alveolar para disminuir la  $\text{pCO}_2$  (esto ocurre entre minutos y horas). El aumento de la excreción de amonio ocurre entre horas y días, siendo el sistema más lento de todos el de la regulación renal.

Por otro lado, un aumento de la  $\text{pCO}_2$  plasmática por un trastorno respiratorio produce inicialmente una respuesta rápida del buffer intracelular (10 a 15 minutos). Posteriormente hay una respuesta renal de mayor secreción de protones (horas a días).

## Concepto de Base Excess (BE)

Base Excess (BE) se refiere a la diferencia entre el buffer base (BB) real y el normal:

$$\text{BE} = \text{BB real} - \text{BB normal}$$

Debemos considerar las siguientes situaciones para apreciar la utilidad del BE, que es la clasificación de los trastornos metabólicos:

**BB real = BB normal:** Homeostasis A-B normal BE = 0

**BB real > BB normal:** BE positivo (exceso de bases): Alcalosis metabólica

**BB real < BB normal:** BE negativo (déficit de bases): Acidosis metabólica

El BE tiene que ser medido a 40 mmHg de  $\text{pCO}_2$ . Si la  $\text{pCO}_2$  tiene un distinto valor, implica un desplazamiento del equilibrio de reacción, ya sea hacia la izquierda ( $\text{CO}_2$ ) o hacia la derecha ( $\text{H}^+$  y  $\text{HCO}_3^-$ ) y con ello alterando la  $[\text{HCO}_3^-]$ . Entonces una manera de excluir cualquier influencia del componente respiratorio, es dejar la  $\text{pCO}_2$  fija a 40 mm Hg.

## Concepto de Bicarbonato Standard ( $\text{HCO}_3^-$ - st)

Es la concentración plasmática de  $\text{HCO}_3^-$  de **origen metabólico**. También se mide a  $\text{pCO}_2 = 40$  mmHg y

a 37°C (regulados en el laboratorio), para conocer exclusivamente las alteraciones metabólicas que tienen influencia en los cambios de  $[\text{HCO}_3^-]$  en la sangre, sin influencia del componente respiratorio. Su valor normal es de  $24 \pm 1$  mEq/L.

Por el sólo hecho de tener  $\text{HCO}_3^-$  st disminuido podemos concluir que existe una acidosis metabólica. Por el sólo hecho de tener  $\text{HCO}_3^-$  st aumentado podemos concluir una alcalosis metabólica; de esta forma este criterio tiene utilidad similar al BE.

Si la  $\text{pCO}_2$  real (medida en sangre) es normal, significa que  $\text{HCO}_3^-$  real es igual al  $\text{HCO}_3^-$  st. En casos de hipercapnia, como se desplaza la reacción a la derecha, tenemos formación de  $\text{HCO}_3^-$  de origen respiratorio, siendo el  $\text{HCO}_3^-$  real superior al standard. En cambio, en situaciones de hipocapnia, al desplazarse la reacción a la izquierda, existe una disminución del  $\text{HCO}_3^-$  real respecto al standard.

### Concepto de Anión Gap

Son todos los aniones que normalmente NO medimos en el líquido extracelular y generalmente su valor va desde 8 a 16 mEq/lt; los llamados aniones residuales. Ejemplos son los cuerpos cetónicos, proteínatos, lactato, etc.

$$\begin{aligned} \text{Anión Gap} &= \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \\ &= 140 - (100 + 24) \\ &= 16 \text{ mEq/lt} \end{aligned}$$

*Ejemplo de valores normales*

Cuando estos aniones aumentan debe lograrse una equivalencia exacta entre cationes y aniones, disminuyendo otros aniones Sí medibles, con lo cual aumenta el anión gap.

Frente a un paciente con acidosis metabólica, ya que en ésta hay una disminución del  $\text{HCO}_3^-$ , debemos evaluar qué ocurre con el anión gap, pues que esté aumentado o normal implica etiologías distintas (véase capítulo de Acidosis metabólica).

### Clasificación de los Trastornos Ácido-Base

Lo principal para clasificar los trastornos A-B, es reconocer cuales el trastorno primario, para esto se debe reconocer la variable alterada que da origen a cada uno:

Acidosis respiratoria =  $\text{pCO}_2$

Alcalosis respiratoria =  $\text{pCO}_2$

Acidosis metabólica = BE (-) ó  $\text{HCO}_3^-$  st

Alcalosis metabólica = BE (+) ó  $\text{HCO}_3^-$  st

Por otro lado, deben distinguirse los trastornos primarios de los secundarios. Un **trastorno primario** es el inicial (por ejemplo una acidosis metabólica) y uno **secundario** sería aquél que actúa como mecanismo compensatorio del primario (para el mismo ejemplo una alcalosis respiratoria). Sin embargo cuando coexisten dos o más trastornos primarios (cada uno posiblemente con su compensación), hablamos de un **trastorno mixto** (por ejemplo una acidosis respiratoria más una acidosis metabólica). También debemos diferenciar los trastornos simples (compensados, aunque el pH no llegue a niveles óptimos) de los trastornos puros (sin compensación).

El problema empieza cuando tenemos por ejemplo una acidosis respiratoria con una alcalosis metabólica, la segunda no como compensación sino como trastorno primario. Por eso es importante que para clasificar un trastorno A-B, se debe dar cuenta del componente respiratorio como del componente metabólico.

Los pasos a seguir para clasificar un trastorno A-B son, en orden:

**I.** Ver los parámetros que definen primariamente los trastornos, es decir la  $\text{pCO}_2$ , el BE y el  $\text{HCO}_3^-$ . Así definimos el componente respiratorio y el metabólico, sean acidosis o alcalosis.

**II.** Buscar cual es el trastorno primario y cual el secundario. El primario es aquél que se explica por el valor del pH (pH disminuido implica acidosis como trastorno primario, pH aumentando indica a la alcalosis como el primario). Sin embargo, si por ejemplo concluimos que acidosis metabólica es el trastorno primario, una alcalosis respiratoria concomitante podría ser una compensación (trastorno secundario) o perfectamente un trastorno primario. En casos de acidosis metabólica junto con respiratoria o alcalosis metabólica a la par con respiratoria, se concluye inmediatamente la existencia de dos trastornos primarios.

**III.** Para definir si se trata de un trastorno simple o mixto, como estábamos viendo, debe calcularse la predicción (recordar sección 3). Si el valor sanguíneo

de pCO<sub>2</sub> calza con lo predicho, se confirma la presencia de un trastorno simple. Ahora bien, si la pCO<sub>2</sub> medida fuera superior a la predicción, ello daría cuenta de un trastorno mixto (por una acidosis respiratoria como trastorno agregado). En cambio, si la medición de pCO<sub>2</sub> da un valor menor a lo predicho, estamos frente a un trastorno agregado de alcalosis respiratoria. Ambos trastornos primarios, como es lógico, son independientes de cualquier compensación que pueda ir en la misma línea (por ejemplo que trastorno secundario y a la vez primario sea una alcalosis respiratoria).

Por otra parte, los trastornos puros se definen por un componente alterado, y aquél que debería estar compensando, con valores normales (ejemplo una pCO<sub>2</sub> de 32 mmHg, con un BE = 0 ó HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> st = 24 mEq/l) \*Tener en cuenta que BE con HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> st se corresponden.

Finalmente, también podemos clasificar trastornos A-B sólo con los valores de pCO<sub>2</sub> y pH real y corregido por pCO<sub>2</sub>, por la influencia del gas sobre el pH. Si la pCO<sub>2</sub> en laboratorio se lleva a 40 mmHg, según el valor corregido que obtengamos de pH podemos definir si el estado anterior correspondía a una acidosis o alcalosis respiratoria, y según si el pH se normaliza o no, la coexistencia de un componente metabólico compensando, o primario, lo que no es posible de distinguir por este procedimiento.

#### Bibliografía

1. Pedro Gallardo M., Victoria Velarde A., Carlos Vio L., Miriam Alvo A., Alejandro Pacheco D. y Ramón Rodrigo S. Fisiología Renal Y Metabolismo Hidrosalino, 1ra Ed. Santiago de Chile: Ediciones UC; 2007.
2. Burton Rose y Theodore Post. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5ta Ed. New York: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
3. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, Turndorf H. More on acid-base disorders. N Engl J Med. 1998 Oct 1;339:1005-6.

# ACIDOSIS RESPIRATORIA

## RESPIRATORY ACIDOSIS

Rodrigo Valenzuela\*

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Contacto

[roroval@hotmail.com](mailto:roroval@hotmail.com)

### Resumen

La Acidosis Respiratoria es una afección que ocurre cuando los pulmones no logran mantener una frecuencia mínima de ventilación, lo que provoca un aumento en la concentración de dióxido de carbono que el cuerpo produce, y por ello el pH sanguíneo se vuelve más ácido. Las causas de este trastorno abarcan enfermedades de las vías respiratorias (como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedades que afectan el tórax (como la escoliosis), enfermedades de los nervios y músculos que “le dan la señal” a los pulmones para inflarse o desinflarse, fármacos, obesidad severa, etc. La clínica de este trastorno incluye síntomas como: Confusión, Fatiga fácil, Letargo, dificultad para respirar, somnolencia. La Fisiopatología de este trastorno ácido-base se centra principalmente en la dificultad que tiene el pulmón para eliminar el CO<sub>2</sub> producido por el metabolismo. Normalmente existe una regulación entre los parámetros de pH, pCO<sub>2</sub> y pO<sub>2</sub> que son sentidos por quimiorreceptores que envían señales al centro respiratorio para que este modifique la ventilación según los niveles sentidos. Pero, en estos trastornos por las causas mencionadas anteriormente no se puede efectuar bien este circuito.

*Palabras clave: Acidosis, Hipoventilación, Protones, pCO<sub>2</sub>.*

### Abstract

Respiratory acidosis is a condition that occurs when the lungs can not keep a minimum frequency of ventilation, which causes an increase in the concentration of CO<sub>2</sub> produced by the body, and thus the blood pH becomes more acidic. The causes of this condition include respiratory diseases (such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease), diseases affecting the chest (such as scoliosis), diseases of the nerves and muscles that “signal” to the lungs to inflate or deflated, drugs, severe obesity, etc. The clinical symptoms of this disorder include as: Confusion, easy fatigue, lethargy, difficulty breathing, drowsiness. Pathophysiology of this acid-base disorder is mainly focused on the difficulty for the lung to remove the CO<sub>2</sub> produced by metabolism. Normally there is a regulation between the parameters of pH, pCO<sub>2</sub> and pO<sub>2</sub> that are sensed by chemoreceptors that send signals to the respiratory center to modify the ventilation as sensed levels. However, in these disorders the reasons mentioned above can not be performed while this circuit.

*Key words: Acidosis, hypoventilation, Protons, pCO<sub>2</sub>.*

## Definición

La acidosis respiratoria es un trastorno del equilibrio ácido-base en la que la disminución en la frecuencia de las respiraciones o hipoventilación, provoca un aumento de la concentración del dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) en el plasma sanguíneo y la consecuente disminución del pH de la sangre.

El dióxido de carbono es producido constantemente a medida que el cuerpo metaboliza energía, el cual se acumulará en la circulación con rapidez si los pulmones no lo eliminan adecuadamente, como ocurre en casos de hipoventilación. La hipoventilación alveolar conduce así a un aumento de la presión parcial de CO<sub>2</sub> arterial (PaCO<sub>2</sub>), un trastorno llamado hipercapnia (el valor normal de la PaCO<sub>2</sub> es de 36-44 mm Hg). El aumento en la PaCO<sub>2</sub> a su vez disminuye la relación entre el bicarbonato (HCO<sub>3</sub>) y la PaCO<sub>2</sub>

con la consecuente disminución en la acidez o pH sanguíneo.

## Causas

La Acidosis Respiratoria es un trastorno que se debe a una disminución de la ventilación alveolar con elevación de la PaCO<sub>2</sub> por cualquiera de los mecanismos y causas que se señalan en la **Tabla 1**.

## Clasificación

Las acidosis respiratorias de acuerdo a sus etapas se pueden distinguir en dos tipos: aguda (o no compensada) y una crónica (o compensada). En la acidosis respiratoria crónica, la PaCO<sub>2</sub> se encuentra también elevada por encima del límite superior del rango normal, pero persiste en el tiempo con un

Trastorno	Causas específicas
<b>Alteración en la formación o integración de estímulos en los centros respiratorios</b>	Drogas depresoras del SNC. (opiáceos, barbitúricos, anestésicos, etc). Traumatismo encefalocraneano. Accidente vascular encefálico. Síndrome de hipertensión endocraneana (meningitis, encefalitis, tumor endocraneano, etc). Síndrome de hipoventilación alveolar primaria o idiopática, por alteración de los centros espiratorios sin causa evidente. Alteración del control respiratorio durante el sueño
<b>Enfermedades de las Vías Respiratorias</b>	Aumento de la relación volumen del espacio muerto/volumen corriente. Aumento global de la resistencia de la vía aérea. Enfermedades pulmonares intersticiales en etapa terminal
<b>Alteraciones de la estructura y función de la caja torácica</b>	Traumatismos torácicos extensos. Cifoescoliosis. Obesidad marcada. Toracoplastía
<b>Alteraciones del efector muscular</b>	Debilidad y fatiga muscular respiratoria, miopatías, alteraciones electrolíticas marcadas (déficit de potasio, magnesio, fosfatos)
<b>Alteración de la conducción de los estímulos</b>	Lesiones medulares (traumatismos, mielitis, poliomeilitis, tumores, etc). Lesiones de las vías nerviosas: síndrome de Guillain-Barré, porfiria aguda intermitente
<b>Trastornos en la transmisión del estímulo en la placa motora</b>	Miastenia gravis, Succinilcolina, Curare, Toxina botulínica.

**Tabla 1. Causas de Acidosis Respiratoria.**



pH sanguíneo normal (7,35 a 7,45) o valores casi normales gracias a la compensación renal y a niveles elevados de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^- > 30 \text{ mmHg}$ ).

Esta diferenciación es clínicamente útil, ya que el análisis conjunto de pH y  $\text{PaCO}_2$  con los hechos clínicos permite evaluar la capacidad compensatoria del riñón o la existencia de trastornos mixtos del equilibrio ácido básico. Por ejemplo, la persistencia de una acidosis sin compensación en casos en que ha transcurrido un tiempo suficiente hace pensar en que el riñón es incapaz de retener bicarbonato o plantear la posibilidad de que exista una acidosis metabólica concomitante con la acidosis respiratoria, es decir, un trastorno mixto. En la acidosis respiratoria aguda, la  $\text{PaCO}_2$  se encuentra elevada por encima del límite superior del rango de referencia normal (más de 6,3 kPa o 45 mmHg) con una concomitante acidemia (pH < 7,35).

### Fisiopatología de la Acidosis Respiratoria

La acidez de una solución depende de su concentración de hidrogeniones  $[\text{H}^+]$ . En el plasma normal la concentración de  $[\text{H}^+]$  es de 40 nmol/l o medida en pH, se obtiene 7.3979 (aprox. 7.40). Cuando se genera el incremento de la  $\text{PaCO}_2$ , posteriormente se va a producir un incremento de los hidrogeniones. El  $\text{CO}_2$ , en presencia de anhidrasa carbónica (AC), se hidrata para formar ácido carbónico, que posteriormente se disocia en  $\text{H}^+$  y  $\text{HCO}_3^-$ . En el plasma donde no existe Anhidrasa Carbónica, casi todo el ácido carbónico está disociado en  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , y la concentración del ácido carbónico es muy escasa (0.003 mmol/l). Sin embargo esta pequeña cantidad está disociado en  $\text{CO}_3\text{H}^-$  y  $\text{H}^+$ , lo cual explica el porqué aumenta la acidez cuando aumenta el  $\text{CO}_2$  en el plasma.

En condiciones normales las concentraciones de bicarbonato y el  $\text{CO}_2$  disuelto están en proporción 20/1, y siempre que esta proporción se mantenga el pH será 7.4. Según el elemento que aumenta se denomina acidosis metabólica, cuando aumenta el  $\text{HCO}_3^-$  y acidosis respiratoria, cuando aumenta la concentración de  $\text{CO}_2$ .

El equilibrio ácido-base requiere la integración de tres sistemas orgánicos, el hígado, los pulmones y el riñón. En resumen, el hígado metaboliza las proteínas produciendo iones hidrógeno ( $\text{H}^+$ ), el pulmón elimina el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), y el riñón generando nuevo bicarbonato ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). En la

acidosis respiratoria el sistema que falla es el pulmón.

El metabolismo del cuerpo rápidamente genera una gran cantidad de ácido volátil ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) y ácido no volátil. El metabolismo de las grasas y carbohidratos conduce a la formación de una gran cantidad de  $\text{CO}_2$ . El  $\text{CO}_2$  se combina con agua para formar ácido carbónico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Los pulmones normalmente excretan la fracción volátil a través de la ventilación sin acumulación de ácido en la sangre. En situaciones normales, la  $\text{PaCO}_2$  se mantiene dentro de un rango de 39 a 41 mm Hg. Una alteración significativa en la asistencia respiratoria que afecte a la eliminación de  $\text{CO}_2$  puede causar un trastorno respiratorio ácido-base.

La ventilación alveolar está bajo el control de los centros respiratorios centrales, que se encuentran en el puente troncoencefálico y el bulbo raquídeo. La ventilación es influenciada y regulada por los quimiorreceptores para la  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$  y del pH ubicados en el tronco encefálico y en las arterias aorta y carótidas. El fracaso de esta regulación ventilatoria aumenta rápidamente la  $\text{PaCO}_2$ , provocando así una acidosis respiratoria (Figura 1).

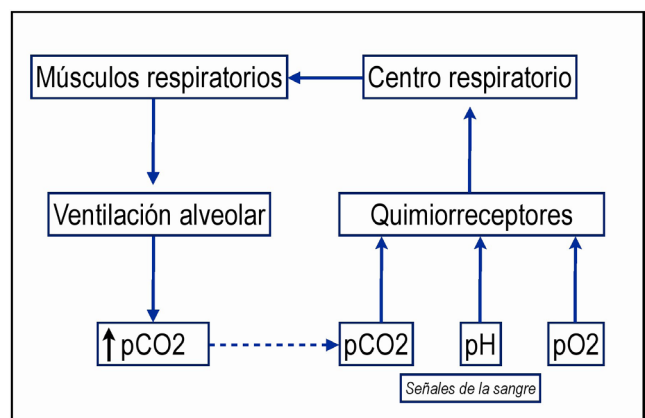


Figura 1. Regulación respiratoria del pH sanguíneo.

### Fisiopatología del Tratamiento de Acidosis Respiratoria

El tratamiento de las acidosis respiratorias consiste en corregir la hipoventilación alveolar. La administración de bicarbonato a este tipo de pacientes debe ser considerada sólo en casos muy graves (pH < 7,20) y como medida transitoria mientras se logra la corrección de la hipoventilación, debido a que su administración puede normalizar el pH, con lo que disminuye el estímulo ventilatorio y se acentúa aun

más la hipoventilación, con agravación de la hipoxemia.

Cuando se elimina rápidamente la causa en una acidosis respiratoria prolongada y compensada, como ocurre al corregir el broncoespasmo en un paciente obstructivo, se puede pasar a una alcalosis metabólica, porque el bicarbonato retenido compensatoriamente por el riñón demora más en volver a lo normal que la  $\text{PaCO}_2$ . Esta alcalosis metabólica puede retrasar la mejoría del intercambio gaseoso, debido a que produce una disminución de la ventilación alveolar. Cuando este trastorno es marcado, se puede apresurar la mejoría del equilibrio ácido-base e intercambio gaseoso aumentando la eliminación renal de bicarbonato con acetazolamida que es un inhibidor de la anhidrasa carbonica (**Figura 2**). Es también necesario considerar una posible hipovolemia, hipokalemia o hipocloremia que esté perpetuando el trastorno (ver alcalosis metabólica).

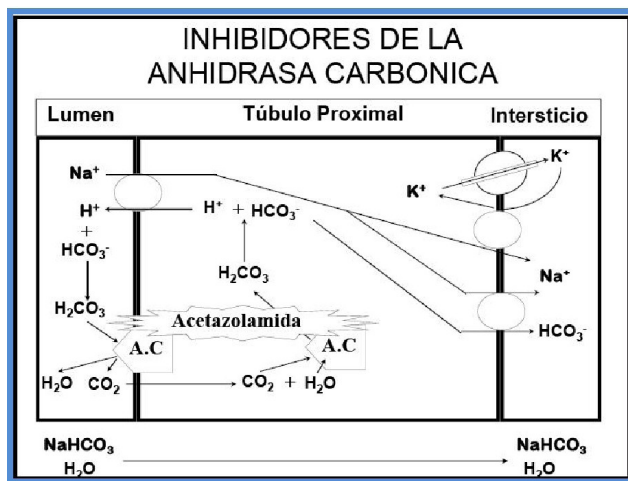


Figura 2: Inhibición de la Acetazolamida.

## Compensación

El aumento de la  $\text{PaCO}_2$  determina un aumento de  $\text{H}_2\text{CO}_3$  y por consiguiente un incremento en iones  $\text{H}^+$  con caída del pH, que disminuye en 0,07 unidades por cada 10 mmHg que sube la  $\text{PaCO}_2$ . Como mecanismo compensatorio el riñón elimina  $\text{H}^+$  y retiene aniones bicarbonato, con lo que, al cabo de 24 horas, el pH comienza a subir. El equilibrio isoelectrónico se mantiene eliminando aniones cloro. La compensación no es total, ya que el pH no llega a valores normales excepto en trastornos muy leves. Puesto que el principal problema en la acidosis

respiratoria afecta al pulmón, el único órgano que puede compensarla realmente es el riñón, pero también debemos señalar la existencia de buffers plasmáticos que colaborarán en reestablecer el equilibrio ácido-base junto con los mecanismos renales, por lo tanto podemos decir que En la acidosis respiratoria aguda, la compensación se produce en 2 pasos:

La respuesta inicial es buffering celular que se produce en cuestión de minutos a horas. El almacenamiento en búfer celular eleva bicarbonato de plasma ( $\text{HCO}_3^-$ ) sólo ligeramente, aproximadamente 1 mEq/L para cada 10 mm de Hg aumento  $\text{PaCO}_2$ .

El segundo paso es una compensación renal que se produce en más de 3 a 5 días. Con compensación renal, se incrementa la excreción renal de ácido carbónico y se incrementa la reabsorción de bicarbonato. Por ejemplo, hay mecanismos de regulación en el túbulo proximal renal en donde sus células con el fin de producir más secretar más  $\text{HCO}_3^-$ , secreta más  $\text{NH}_3$ , eliminando de esta forma también protones, para regular de mejor manera el equilibrio ácido-base. Como se puede predecir por la ecuación en la figura inferior, el riñón retiene  $\text{HCO}_3^-$  para conducir la reacción de nuevo hacia la izquierda y reducir así los  $\text{H}^+$ . (El riñón tiene también una capacidad limitada para excretar los  $\text{H}^+$  directamente.)

Por lo tanto el riñón es el principal órgano implicado en la regulación del equilibrio ácido-base por dos motivos fundamentales:

- Es la principal vía de eliminación de la carga ácida metabólica normal y de los metabolitos y ácidos patológicos (mediante  $\text{NH}_4^-$  amonio)
- Es el órgano responsable de mantener la concentración plasmática de bicarbonato en un valor constante, gracias a su capacidad para reabsorber y generar bicarbonato de modo variable en función del pH de las células tubulares renales.

Es una respuesta tardía ya que el riñón demora en adaptarse; es por eso que hay poco aumento de  $\text{HCO}_3^-$  agudamente. Por tanto, en una situación de acidosis se producirá un aumento en la excreción de ácidos y se reabsorberá más bicarbonato, mientras que en una situación de alcalosis ocurrirá lo contrario, es decir, se retendrá más ácido y se eliminará más bicarbonato (**Figura 3**). Por este motivo, el pH urinario va a experimentar cambios, pudiendo oscilar entre 4.5 y 8.2

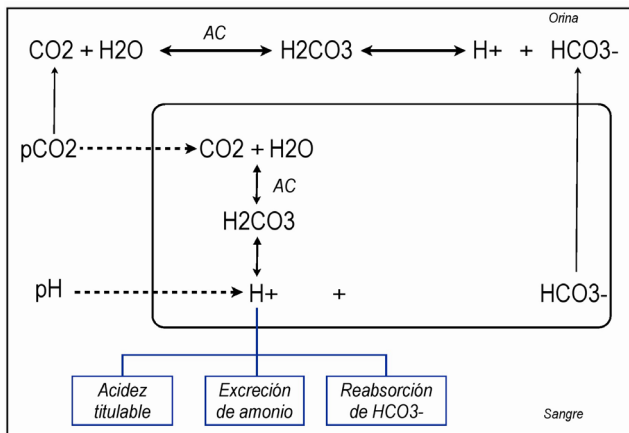


Figura 3: Manejo renal del bicarbonato y la acidez titulable.

Un resumen de este trastorno se presenta en la **Figura 4.**

	BE	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> Standard	HCOR3 real	pCO <sub>2</sub>	pH
Trastorno puro	Cero	Normal	↓	↓	↓ ↓
Trastorno simple	Negativo	↓	↓ ↓	↓	↑

Figura 4. Resumen de la acidosis respiratoria.

**Bibliografía**

1. Fauci A, et cols. Harrison: Principios de Medicina Interna, 17 Ed. McGraw-Hill/Interamericana de México, 17ª edición, 2008.
2. Helmut G. Rennke, Bradley M. Denker, Burton David Rose. Renal pathophysiology: the essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
3. Burton David Rose, Theodore W. Post. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill Professional, 2001
4. Singer, R.B. and Hastings, A.B. "Improved Clinical Method for Estimation of Disturbances of Acid-Base Balance of Human Blood", Medicine, 27, 223; 1948.
5. Gallardo P, Velarde V, Vio C, Alvo M, Pacheco A, Rodrigo R, editores. Fisiología renal y metabolismo hidrosalino. 1 ed. Santiago: Universidad Católica de Chile;2007.



# ACIDOSIS METABÓLICA

## METABOLIC ACIDOSIS

Andrés Miranda\*

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

---

### Contacto

[guiodo@gmail.com](mailto:guiodo@gmail.com)

---

### Resumen

La acidosis metabólica simple y mixta constituye un hallazgo frecuente en la práctica clínica. De ahí que conocer su fisiopatología, para así entender su manejo, resulte fundamental para todo médico.

*Palabras clave: Acidosis, Protones, Anion Gap.*

### Abstract

The simple and mixed metabolic acidosis is a common finding in clinical practice. Hence, knowing the pathophysiology, to understand its operation, be central to any medical doctor.

*Key words: acidosis, protons, gap anion.*

## Definición

La acidosis metabólica se define por:

- a) BE negativo (menor a -2 mEq/lit)
- b) HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> estándar disminuido (menor a 22 mEq/lit)

Estas 2 variables que componen la definición se encuentran inalteradas por el componente respiratorio del trastorno ácido-básico.

**Clasificación según presentación clínica y fisiopatología:** ver **tabla 1**.

## Fisiopatología acidosis metabólicas típicas

- **Acidosis láctica:** etiologías típicas: shock (particularmente en el contexto de la sepsis), hipoxemia (enfermedades respiratorias), anemia, intoxicaciones (monóxido de carbono, salicilatos, cianuro).

La disminución en la formación de ATP en la mitocondria produce desinhibición de la FFQ-1 lo que determina aumento de la producción de lactato. Además, combinado a la acumulación de intermediarios de Krebs (con  $\uparrow$ NADH/NAD) se produce disminución de la utilización de lactato.

El ácido láctico (o lactato, disociado a pH fisiológico) entrega su protón, disminuyendo el pH extracelular. Además, por cuanto anión, aumenta el anión gap.

- **Cetoacidosis:** etiologías: DM2 descompensada, DM1 descompensada, ketosis prone DM2, stress agudo, ayuno.

Los aniones responsables son el  $\beta$ -hidroxibutirato (más relevante) y el acetoacetato. La producción de estos aniones se da en el contexto de una disminución en la relación insulina/glucagón. Mientras más marcada la disminución, mayor producción de cuerpos cetónicos. Este proceso es llevado a cabo en el hígado, donde utilizando como sustrato ácidos grasos se produce acetyl-CoA, el que es condensado enzimáticamente para producir los cuerpos cetónicos.

- $\downarrow$  **egreso ácidos fijos:** los ácidos del organismo se clasifican según sean volátiles (15.000 mEq/24 hrs.) o fijos (70-80 mEq/24 hrs.). Los primeros son

eliminados por la ventilación alveolar, mientras los últimos son excretados por el riñón.

De esto se sigue su acumulación en la insuficiencia renal aguda y crónica, así como en la ATR proximal (donde la disminución en la absorción proximal de bicarbonato dificulta la producción de acidez titulable) y distal (donde no se excreta la cantidad normal de protones, ergo no se produce la adecuada acidez titulable). En la insuficiencia renal se produce acumulación de fosfato (PO<sub>4</sub>-2) y sulfato, aumentando el anión gap.

- **Intoxicación salicílica:** la aspirina (ácido acetilsalicílico) no produce una acidosis por disociar el protón que lleva por cuanto ácido. Dicho esto, vale la pena detallar lo siguiente:

La intoxicación salicílica tiene 2 trastornos:

I. caracterizada por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa (disoxia) con formación de lactato. Además se produce  $\beta$ -hidroxibutirato y acetoacetato, contribuyendo a la acidosis metabólica con anion gap aumentado.

II. una alcalosis respiratorio por hiperventilación (central).

Por lo tanto, el pH será un epifenómeno de estos trastornos.

- **Acidosis dilucional:** al infundir rápidamente un cristaloides, este volumen diluye tanto al CO<sub>2</sub> como al HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Dado que el CO<sub>2</sub> es rápidamente vuelto al valor basal por el feedback respiratorio, y no así el bicarbonato, se produce una acidosis metabólica.

- **Acidosis facticia:** en un paciente con una alcalosis respiratoria crónica compensada que se corrige rápidamente, el trastorno metabólico prevalece dando origen a una acidosis metabólica.

**AniónGap:** para entender la ocurrencia de un anión gap aumentado hay que entender el manejo renal distal de los aniones. En la **Figura 1** se observa un modelo esquematizado de cómo ocurre la reabsorción de aniones. La reabsorción de sodio es el fenómeno determinante de la reabsorción de aniones (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, fosfato, lactato, cetonas, etc). Así, el potencial eléctrico disponible para la reabsorción de aniones debe ser "compartido" por los distintos aniones, a modo que el aumento de uno repercutirá en menor

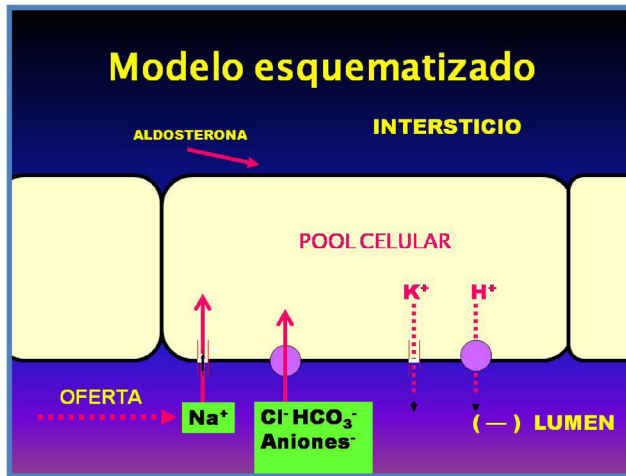


Figura 1. Modelo esquematizado del manejo del túbulo distal.

reabsorción de los demás. Es por esto que en la presencia de lactato, por ejemplo, se reabsorberán mayores cantidades de lactato, en desmedro del bicarbonato y el cloro.

### Cronología de la compensación de la acidosis metabólica:

1. Sobrecarga ácida
2. En minutos: titulación extracelular (disminución del Base Excess,  $\text{HCO}_3^-$  incluido), luego intracelular (con shift extracelular de sodio y potasio).
3. En horas: se sostiene una mayor ventilación alveolar, con una consecuente disminución de la  $\text{pCO}_2$ .

Esto está determinado de la siguiente manera:

Quimioceptores:

- Periféricos → censan sangre → actúan primero
- Centrales → censan LCR → actúan después

Entonces, dada esta diferencia anatómica, primero se produce la activación de los quimioceptores periféricos, lo que aumenta la ventilación alveolar, disminuyendo la  $\text{pCO}_2$  sanguínea. Ésta se equipara con la del LCR, dado que el  $\text{CO}_2$  difunde sin dificultad, condicionando una respuesta autolimitada y de menor cuantía, expresada en términos del aumento de la ventilación alveolar, que la gatillada por los quimioceptores centrales. Acto seguido, el  $\text{HCO}_3^-$  empieza a difundir desde el LCR, censándose la

disminución del pH en el LCR y activándose así una mayor respuesta ventilatoria.

4. En días: aumenta la excreción renal de ácidos fijos. Existen 2 fenómenos: un fenómeno agudo y uno crónico.

El agudo está caracterizado por un efecto positivo de los protones sobre los transportadores de glutamina desde el extracelular (sea luminal o intersticial) y hacia la mitocondria, aumentando el pool de glutamina para la regeneración de bicarbonato.

El fenómeno crónico consiste en que la disminución del pH intracelular a nivel de las células del túbulo proximal gatilla el aumento en la expresión de las enzimas glutamato deshidrogenasa y glutaminasa. Esto potencia aún más el rol del riñón como regenerador de bicarbonato desde el metabolismo intermediario. Por otro lado, como producto de estas mismas reacciones se libera  $\text{NH}_4^+$ , contribuyendo así a la excreción neta de ácido. Este fenómeno sólo ocurre en la acidosis de origen metabólico, dado que en la de origen respiratorio el pH intracelular a nivel proximal se ve menos disminuido dado el aumento en la  $\text{pCO}_2$  que permite mayor formación intracelular de bicarbonato en concomitancia a un mayor ciclaje de los protones generados por la hidratación del  $\text{CO}_2$  y por consiguiente mayor reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$ .

5. En años: el hueso interviene tamponando los protones y descalcificándose.

### Acidosis tubular renal (ATR)

La acidosis tubular renal se clasifica según sea proximal o distal, según su ocurrencia en el nefrón. Breve y resumidamente, el nefrón proximal cumple principalmente el rol de reabsorber bicarbonato, mientras el distal se encarga de excretar ácido (acidez titulable, titulación del amonio, acidificación urinaria).

- **ATR proximal:** en el contexto del síndrome de Fanconi, una enfermedad caracterizada por una disminución global de la capacidad reabsortiva del túbulo proximal, ocurre una disminución de la reabsorción del bicarbonato. En otras palabras, disminuye el umbral renal de bicarbonato, ocurriendo bicarbonaturia. Este exceso de bicarbonato a nivel

distal además dificulta la excreción de ácido por un efecto de masa.

No obstante, el balance negativo de sodio y agua con la consecuente contracción del VEC desencadena una respuesta hemodinámica (activación del RAAS, ↑FF) conducente a un aumento de la reabsorción proximal. Esto produce una menor disminución del umbral renal del bicarbonato, situándose alrededor de 18 mEq/lit, sirviendo de compensación.

- **ATR distal:** de la Figura 1 se desprenden los mecanismos involucrados en la excreción de protones conducentes a la acidez titulable, la titulación del amonio, y la disminución del pH de la orina. Los fenómenos necesarios para que esto ocurra son: reabsorción de sodio, producción del lumen negativo (o reabsorción adecuada de aniones), excreción adecuada de potasio, excreción de protones, función normal de la aldosterona.

Así, a continuación se detallan los mecanismos de producción de la ATR distal:

I. menor reabsorción de sodio: diuréticos (amiloride, triamterene), mutación del ENaC. Como éste es el primer paso de la secuencia, se inhibe el resto lo que incluye excreción de protones.

II. ausencia de lumen negativo: el lumen negativo se produce por una diferencia entre la reabsorción de sodio (+) y aniones, principalmente cloruro (-), siendo mayor la primera. Pero, una mutación activante de la reabsorción de cloruro bloquea el mecanismo de producción del lumen negativo. Esta mutación es conocida como el shunt del cloruro. Característicamente cursa con HTA.

III. excreción de potasio: el lumen negativo que es el fenómeno determinante en la excreción de potasio y protones debe ser “compartido” por ambos. En la ocurrencia de mayor excreción de potasio, por ejemplo, por una mutación de los canales de potasio, sería conducente a menor excreción de protones.

IV. excreción de protones: una mutación de la bomba de protones o una disminución transitoria de su función (como ocurre en la obstrucción del tracto urinario), sería conducente a una menor excreción de protones.

V. aldosterona: la aldosterona – por medio de la correcta función de su receptor – produce aumento de la bomba de (Na,K), del ENaC y de los canales de potasio. Es por esto que en el hipoaldosteronismo

(origen endocrino) o pseudohipoaldosteronismo (origen renal, del receptor) se produce una ATR distal. La espironolactona produce el mismo fenómeno.

En resumidas cuentas, la ATR proximal produce una acidosis metabólica de mayor cuantía que la distal. La ATR proximal cursa con bicarbonaturia. La ATR distal produce pH urinario >5,5.

En resumen (**Figura 2**), el base excess negativo en conjunto con el bicarbonato estándar disminuido configuran, independiente de si hay o no compensación, la acidosis metabólica. Como es de esperarse, la compensación respiratoria aumenta la ventilación alveolar ante la sobrecarga de protones, disminuyendo la pCO<sub>2</sub>. Así, en la ecuación de hidratación del CO<sub>2</sub> el equilibrio se desplaza hacia los reactantes, disminuyendo el bicarbonato de origen respiratorio, disminuyendo en concomitancia el bicarbonato real. Por último, el pH, que no es otra cosa que un epifenómeno de la interacción de los mecanismos ácido-básicos, y que no define ninguna alteración, se encuentra menos disminuido ante la compensación respiratoria.

	BE	HCO <sub>3</sub> -Standard	HCO <sub>3</sub> real	pCO <sub>2</sub>	pH
Trastorno puro	Negativo	↓	↓	Normal	↓ ↓
Trastorno simple	Negativo	↓	↓ ↓	↓	↓

Figura 2. Resumen de las Acidosis Metabólicas

Por último, el potasio. **Una acidosis metabólica puede cursar con hiperkalemia, normokalemia o hipokalemia.** El potasio nos da una clave clínica relevante en determinar la cronología del cuadro. Así, una acidosis metabólica de reciente comienzo produce hiperkalemia por flujos iónicos. Durante los 2 o 3 primeros días produce balance negativo (pérdidas por filtración) de potasio llevando la kalemia a su rango normal, pero con menor potasio intracelular. Si además se está en concurrencia de VEC contraído, la aldosterona contribuirá al balance negativo por excreción distal de potasio. Así, según pasen los días, se instalará una hipokalemia. La corrección de la acidosis debe contemplar la suplementación de potasio en este contexto, para no producir o agravar la hipokalemia al producir flujos iónicos inversos.



#### Bibliografía

1. Fauci A, et cols. Harrison: Principios de Medicina Interna, 17 Ed. McGraw-Hill/Interamericana de México, 17ª edición, 2008.
2. Helmut G. Rennke, Bradley M. Denker, Burton David Rose. Renal pathophysiology: the essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
3. Burton David Rose, Theodore W. Post. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill Professional, 2001
4. Singer, R.B. and Hastings, A.B. "Improved Clinical Method for Estimation of Disturbances of Acid-Base Balance of Human Blood", *Medicine*, 27, 223; 1948.

**Unpublished work doesn't count...**

*Revista Chilena de  
Estudiantes de  
Medicina*

Puedes enviarnos:

Artículos Originales  
Casos Clínicos  
Revisiones Bibliográficas  
Ensayos  
Experiencias  
Cartas al Editor  
Artículos de Educación y Arte

Te invitamos a enviar tus trabajos  
a nuestra revista, **TU** revista...

Equipo **RCEM**



[www.acemuchile.cl/revista](http://www.acemuchile.cl/revista)

# ALCALOSIS RESPIRATORIA

## RESPIRATORY ALKALOSIS

Fuad Gauro\*

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Contacto

david.gil.becerra@gmail.com

### Resumen

La Alcalosis o Baseosis Respiratoria es un trastorno ácido-base caracterizado por un pH plasmático aumentado debido a una hipocapnea producida por mecanismos hiperventilatorios. La compensación aguda comprende a los tampones de espacio extracelular no bicarbonato – tampón fosfato, proteínas y hemoglobina- y el tamponamiento intracelular que ofrece protones hacia el plasma con extracción de potasio hacia la célula, conduciendo hacia un hipokalemia. Cuando la compensación es crónica se adicionan mecanismos renales tan eficientes que pueden en un tiempo suficiente normalizar el pH. Entre ellos contamos con la disminución en la excreción de amonio, acidez titulable y reabsorción de bicarbonato –observándose bicarbonaturia- lo que conlleva en conjunto a una baja en la excreción neta de ácido. De este modo, se instaura una acidosis metabólica secundaria, adicionándose a los parámetros vistos anteriormente un BE negativo y un descenso en el HCO<sub>3</sub>-estándar, encontrándonos frente a un trastorno compensado o incluso corregido. Entre las consecuencias orgánicas de la alcalosis respiratoria cabe destacar por su importancia clínica la hipocalcemia relativa que conduce a un estado de tetania, la hipoxia por insuficiente entrega tisular de O<sub>2</sub> por parte de la Hb, la injuria sobre el SNC con signos y síntomas neurológicos, la desregulación sobre el metabolismo intermediario e inducción de arritmias entre otros.

*Palabras clave: Acidosis, Protones, Anion Gap.*

### Abstract

Metabolic alkalosis is one of the acid-base disorders found in the clinic, and is probably the most complex, considering the multiple mechanisms that regulate and promote its perpetuation.

Its regulation is difficult compensatory mechanisms for generating secondary disorders, such as hypocalcemia, hypokalemia and increased anion gap, and because the ventilation regulation is ineffective.

Within maintenance mechanisms depletion is chloride, potassium depletion, the most fundamental and volume depletion. Whereas one of the most common causes in the generation of this disorder is vomiting gastrointestinal losses, in which alkalosis is accompanied by these three mechanisms described maintenance, managing to understand the complexity of their compensation.

The next chapter explains the mechanisms of generation, clearing and maintenance of metabolic alkalosis.

*Key words: acidosis, protons, gap anion.*

## Introducción

Los trastornos ácido-base respiratorios están determinados por variaciones que sobresalen de los rangos normales de la pCO<sub>2</sub> (normal entre 35 y 45 mmHg). Definiremos Alcalosis Respiratoria como aquel trastorno que tiende a alcalinizar el plasma provocado por una hipocapnia, es decir, valores de pCO<sub>2</sub> bajo los 35 mmHg.

## Mecanismo de Producción

La alcalosis respiratoria tiene como mecanismo de producción principal la hiperventilación, la cual, a una magnitud suficiente, conduce a un déficit de PaCO<sub>2</sub> bajo los 35 mmHg. Para comprender este proceso, debemos considerar la magnitud de la PaCO<sub>2</sub> como un "balance" resultante entre una tasa de entrada y salida, es decir, tasa de producción y excreción de este gas respectivamente.

El dióxido de carbono es un gas que en solución se comporta como ácido volátil, puesto que al hidratarse, en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica intra-eritrocitaria, forma ácido carbónico (CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O → H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), el que es eliminado mediante la espiración al reconvertirse a CO<sub>2</sub>. Su fuente de producción es el metabolismo celular, primordialmente de lípidos y carbohidratos. En la respiración aeróbica, los compuestos orgánicos son oxidados hacia CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O con la concomitante producción de energía química bajo la forma de ATP.

En cuanto al metabolismo de la glucosa, por cada molécula oxidada se producen 6 moléculas de CO<sub>2</sub> (Descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico hacia Acetil-CoA, 2 CO<sub>2</sub>; Ciclo de Krebs, 4 CO<sub>2</sub>).

Por otro lado, los ácidos grasos sometidos a beta oxidación son escindidos intra-mitocondrialmente en cadenas hidrocarbonadas de dos unidades, acetyl CoA, transfiriéndolas al Ciclo de Krebs para producir 4 moléculas de CO<sub>2</sub> por cada una de estas. Por tanto, para los lípidos, la producción de CO<sub>2</sub> depende de la longitud de las cadenas hidrocarbonadas de ácidos grasos.

La degradación de proteínas es excepcional, teniendo lugar solamente en procesos de ayuno extremadamente prolongados o situaciones patológicas caracterizadas por hipercatabolismo, ya sea con fines energéticos o gluconeogénicos. En

estos casos, posterior al desdoblamiento de cadenas polipeptídicas, los aminoácidos son incorporados al metabolismo intermediarios por el Ciclo de Krebs a partir de distintos eslabones (Ej.: Glicina, Triptófano, Alanina, Serina y Cisteína ingresan como Piruvato; Valina, Treonina, Isoleucina, Metionina se incorporan como Succinil-CoA; Arginina, Histidina, Glutamina y Prolina son convertidos hacia Glutamato el cual ingresa posteriormente como α-cetoglutarato; Tirosina y Fenilalanina ingresan como Fumarato).

Debido a lo anterior, el medio intracelular alcanza una pCO<sub>2</sub> de 46 mmHg. La pCO<sub>2</sub> del líquido intersticial es de 45 mmHg, de modo que existe un gradiente entre ambos medios de 1 mmHg, suficiente para movilizar el CO<sub>2</sub> por difusión simple a través de la membrana plasmática. El CO<sub>2</sub> es una molécula altamente soluble en líquidos y 20 veces más difusible que el oxígeno en líquidos corporales. ¿Cómo se explica esto? La Capacidad de Difusión de un Gas se define en la **Figura 1**.

$$\dot{V}_{\text{gas}} \propto \frac{S}{E} \times D \times (P_1 - P_2), \text{ siendo } D \propto \frac{\text{solubilidad}}{\sqrt{p \text{ molecular}}}$$

*Figura 1: Según esta ley pues la velocidad de paso o flujo de un gas (V gas) es directamente proporcional a la superficie de la membrana (S), a la diferencia de presión de dicho gas entre ambos lados de la membrana (P1 - P2) y a una constante de difusión (D), e inversamente proporcional al espesor de la membrana (E). A su vez la constante de difusión es directamente proporcional a la solubilidad del gas en la membrana e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular.*

Teniendo un área de difusión celular y grosor de membrana constante, tanto para el oxígeno como el dióxido de carbono, los flujos de difusión de ambos tiene que ser aproximadamente iguales para mantener constante el metabolismo celular. El gradiente de difusión del oxígeno es considerable, sin embargo su Cd es pequeño; por el contrario, como vimos, el gradiente de presiones parciales para el CO<sub>2</sub> es mínimo, sin embargo, esta carencia es compensada por una mayor capacidad de difusión, equiparándose de esta forma el flujo de difusión de ambos gases. Esta última se explica no por el PM (PMO<sub>2</sub>= 32; PMCO<sub>2</sub>= 44), sino porque el CO<sub>2</sub>

posee una solubilidad 24 veces mayor que la del O<sub>2</sub> en líquidos corporales. De este modo, los flujos de difusión de ambos gases se equiparan para sustentar el metabolismo.

Posteriormente, desde el líquido intersticial, con una pCO<sub>2</sub> de 45 mmHg, difunde hacia el plasma sanguíneo, puesto que la pCO<sub>2</sub> desde el extremo arterial del capilar es de 40 mmHg, dando lugar a un gradiente de difusión. Hacia el extremo venoso del capilar se anula el gradiente de presiones parciales y logran equilibrarse en 45 mmHg, magnitud con la que alcanza los alvéolos pulmonares para su excreción mediante ventilación alveolar (VA).

Al movilizarse al plasma, el CO<sub>2</sub> tisular tiene las siguientes posibilidades:

- a) Se puede disolver en fase gaseosa.
- b) Se puede hidratar no enzimáticamente a bicarbonato, en una mínima cantidad, pues en el plasma casi no hay anhidrasa carbónica
- c) Puede formar compuestos carbamino con proteínas plasmáticas, como por ejemplo la albumina.
- d) En su mayor parte (88%), ingresa al glóbulo rojo donde:
  - principalmente se hidrata a bicarbonato, vía anhidrasa carbónica del hematíe,
  - una parte menor se disuelve libremente ó se une a la Hb formando compuestos carbamino.

El "CO<sub>2</sub> total del plasma" (CO<sub>2</sub>T) corresponde a todas estas formas en que viaja en el plasma, siendo su valor normal de 26 – 28 mmoles/l plasma. Entre ellas, la forma predominante la constituye el bicarbonato con un 95% del CO<sub>2</sub>T, siendo el resto despreciable. De este modo la CO<sub>2</sub>T se convierte en una estimación clínica útil de la verdadera concentración de bicarbonato.

Para finalizar su viaje, el CO<sub>2</sub> alcanza por vía sanguínea los alvéolos pulmonares en donde el plasma toma contacto con el aire alveolar. La pCO<sub>2</sub> ambiental es aproximadamente 0, sin embargo, la inspirar y mezclarse con el CO<sub>2</sub> residual en espacio alveolar, se alcanza una pCO<sub>2</sub> alveolar de 40 mmHg. El gradiente establecido entre la pCO<sub>2</sub> del espacio alveolar y de la sangre venosa que llega (5 mmHg) constituye la fuerza motriz ejecutante de la difusión del gas hacia el espacio alveolar. Al completarse el proceso, las presiones parciales se equilibran a 40 mmHg, magnitud con la que continúa la pCO<sub>2</sub> al

territorio arterial. El CO<sub>2</sub>, ahora en el espacio alveolar, es excretado mediante el aire espirado, por lo que su tasa de eliminación es cuantificada mediante la ventilación alveolar (VA).

Lo anterior permite de establecer que:

- PaCO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub> arterial) equivale aproximadamente a la PACO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub> alveolar), puesto que ambas se equilibran completado el proceso de difusión alveolar, y despreciando los shunts que tenderían a disminuir la PaCO<sub>2</sub>.

- PaCO<sub>2</sub> es directamente proporcional a la VCO<sub>2</sub>
- PaCO<sub>2</sub> es inversamente proporcional a la VA.

Siendo K la constante de proporcionalidad, se define PaCO<sub>2</sub> como:

$$PaCO_2 = PACO_2 = K \times \frac{VCO_2}{VA}$$

Cotidianamente la tasa de producción y excreción de CO<sub>2</sub> es elevada (15.000 mmoles/día, en un adulto sano) manteniendo nivelada la pCO<sub>2</sub> arterial a 40 mmHg. La VA esta ajustada finamente a la VCO<sub>2</sub>, cambiando ambas paralelamente, por lo cual variaciones en la VCO<sub>2</sub> no constituyen causa de trastornos ácido-base respiratorios. Por otro lado, variaciones de la VA relativas a la carga de CO<sub>2</sub> metabólico sí logran modificar la PaCO<sub>2</sub> en forma inversamente proporcional. Causa de ello, la PaCO<sub>2</sub> es considerada clínicamente como índice de la VA.

Fundamentado por lo expuesto previamente, la alcalosis respiratoria corresponde a un **balance negativo de CO<sub>2</sub>**, es decir, una eliminación por vía respiratoria (VA) más allá de la producción de este (VCO<sub>2</sub>) en el organismo, provocando la caída de la pCO<sub>2</sub> arterial. De acuerdo a la "Ley de Acción de Masas", la disminución de la PaCO<sub>2</sub> impacta en la ecuación de equilibrio del tampón bicarbonato presentado en la **Figura 2**.

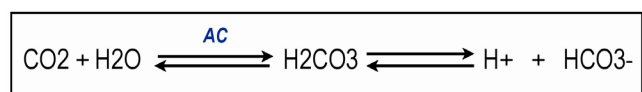


Figura 2: Figura del equilibrio del tampón bicarbonato.

Como se observa, la caída primaria de la PaCO<sub>2</sub> desplaza hacia la izquierda la ecuación, titulándose parte de los protones con bicarbonato. La reducción en la concentración de protones impacta directamente en el pH, dando lugar al aumento de esta última (Alcalosis). También tenemos una caída primaria del Bicarbonato Real, representado específicamente por una disminución del bicarbonato de origen respiratorio, debido a su gasto al titular protones. El bicarbonato de origen metabólico –bicarbonato estándar- permanece intacto hasta que comienza el proceso de compensación, con el cual decae posteriormente.

### Mecanismos de Compensación

A partir de la Ley de Acción de Masas, se puede observar que el efecto provocado por una Alcalosis Respiratoria sobre el plasma sanguíneo puede ser aminorado por una disminución de la concentración de bicarbonato, proceso denominado **Compensación (Figura 3)**:

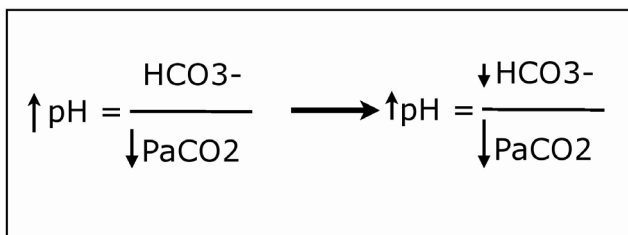


Figura 3: Compensación.

El proceso de compensación envuelve dos pasos para la reducción de bicarbonato, separados temporalmente y con mecanismos de producción diferentes que permite clasificar a la alcalosis respiratoria en aguda y crónica.

En cuanto a la **compensación aguda**, la caída adaptativa del bicarbonato es inmediata, completándose dentro de 5-10 minutos desde el inicio de la hipocapnea. Los mecanismos gatillados que lo explican dan cuenta de procesos de entrega protones al plasma sanguíneo, donde se combinan con el bicarbonato plasmático para ocasionar su caída compensatoria. Estos mecanismos son:

a) Tampones del EEC no bicarbonato, como lo son el tampón fosfato (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> / NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), proteínas (Prot-/ HProt) y hemoglobina (Hb-/ HHb). El tampón bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) no interviene puesto

que el trastorno primario reside a ese nivel, vale decir, a consecuencia de la hipocapnea su equilibrio químico se encuentra desplazado hacia la izquierda titulando los protones, proceso que da origen a la alcalosis. Para que pudiese actuar como tampón en este contexto, se esperaría que el equilibrio del sistema estuviese favorecido hacia la derecha de la ecuación, de modo que se entregara protones para amortiguar la alcalosis, proceso que se ve imposibilitado por el trastorno primario.

b) El Tamponamiento Intracelular, constituido por:

1. Los tampones del IEC mayoritariamente, representados por el sistema fosfato (HPO<sub>4</sub><sup>-</sup>/H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-2</sup>), proteínas y hemoglobina. Sea "Buf" una molécula tampón cualesquiera, los protones para compensación derivan del siguiente modo:



Los protones se concentran en el EIC (acidificación celular) para finalmente trasladar al EEC con intercambio simultáneo de K<sup>+</sup>, en cantidades iso-osmolar, el cual ingresa a la célula, induciendo una hipokalemia sistémica. Gracias a este intercambio entre cationes en igual cantidad, se puede cumplir la función tampón, manteniendo la electroneutralidad del EEC y EIC.

2. El incremento en la producción de ácido láctico inducido por alcalemia con aumento del anión gap: La producción de ácido láctico disminuye cuando el pH intracelular disminuye (acidosis) e incrementa cuando este aumenta (alcalosis). Este efecto del pH sobre la producción del ácido láctico provee un mecanismo homeostático para la generación de H<sup>+</sup> que contrarrestan la alcalosis intracelular. Debido a que el CO<sub>2</sub> es una molécula gaseosa electroneutra apolar –por tanto, alta capacidad de difusión-, cruza rápidamente la membrana plasmática, de modo que una alcalosis respiratoria, producto de una hipocapnea, induce inmediatamente una alcalosis intracelular, no así una alcalosis metabólica. La Fosfofructokinasa-1 (PFK-1) es la enzima clave en la glucólisis, regulada alostéricamente por diversos metabolitos. Entre ellos, los H<sup>+</sup> poseen un efecto alostérico negativo sobre su actividad enzimática, de modo que la alcalosis intracelular se traduce en un desenfreno de la vía glucolítica con aumento de la concentración de piruvato. Considerando que los

requerimientos metabólicos no se han modificado considerablemente, la síntesis de lactato se incrementa gracias a que el piruvato formado citosólicamente excede su utilización mitocondrial. Además, la alcalosis respiratoria da lugar a dos factores adicionales que favorecen una acidosis láctica. Uno de ellos es la hipoxia, favorecida por el proceso de vasoconstricción arteriolar cerebral y el efecto Bohr, que disminuye la afinidad de la hemoglobina por oxígeno. Ambos efectos provocan una caída del aporte de O<sub>2</sub> al cerebro, provocando una paralización en la fosforilación oxidativa, lo que se traduce en un aumento de Pi, AMP y ADP, y disminución de ATP y Fosfocreatina (Pcr). Aquellos metabolitos ejercen un efecto alostérico sobre la enzima PFK-1, siendo el Pi, AMP y ADP reguladores positivos, mientras que el ATP y Pcr reguladores negativos. El efecto neto del estado energético celular provoca una estimulación sobre la PFK-1 con las consecuencias mencionadas anteriormente. Al mismo tiempo, la caída del estado energético celular inhibe directamente el Ciclo de Krebs a nivel de las enzimas citrato sintasa y deshidrogenasa isocítrica lo que provoca una caída en la concentración de citrato el cual potencia aún más la activación de la PFK-1. Incluso al reprimirse la fosforilación oxidativa, se impide el reciclaje de los equivalentes reductores, originando un aumento en la relación NADH/NAD<sup>+</sup> condición que favorece la formación de lactato por la deshidrogenasa láctica y adicionalmente inhibe el ciclo de Krebs a nivel de la citrato sintasa, isocitrato deshidrogenasa, alfa cetoglutarato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa con el mismo efecto expuesto anteriormente. Finalmente, un último factor lo constituye el incremento de AMPc mediado por hormonas, neurotransmisores o drogas con efecto metabotrópico. Sin embargo, este factor se encuentra relacionado con situaciones específicas de alcalosis respiratorias, tales como ataques de pánico que provocan ansiedad extrema con hiperactividad simpática y liberación de epinefrina desde la glándula adrenal.

Ambos procesos descritos logran elevar la concentración intracelular de protones, los cuales son trasladados al extracelular para amortiguar la

alcalosis con intercambio simultáneo de cationes potasio.

La compensación aguda de la alcalosis respiratoria hace caer el bicarbonato en 2 meq/L por cada 10 mmHg que desciende la PaCO<sub>2</sub>, por tanto, considerando ambos parámetros podemos determinar la clasificación temporal de una alcalosis respiratoria. Otra manera de vislumbrar la relación entre el Bicarbonato Real y la PaCO<sub>2</sub> es mediante la siguiente relación empírica:

$$\text{HCO}_3 = [(40 - \text{PCO}_2/5)] + 24$$

Estos mecanismos de compensación no son cien por ciento eficientes, llevando a una acidificación relativa del pH, pero sin normalizarlo, vale decir, existe una compensación pero no corrección del pH.

Cuando la hipocapnea es mantenida se instauran mecanismos adaptativos a nivel renal. Esta **compensación crónica** comienza dentro de 2 hrs pero requiere entre 2 a 3 días para concretarse, reflejándose en una menor acidificación renal.

Para regular el equilibrio ácido-base, el riñón capta desde el plasma 2 parámetros: PaCO<sub>2</sub> y pH. De acuerdo a ello, modifica la excreción de H<sup>+</sup>, manteniendo los niveles de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> dentro de los límites apropiados. La excreción neta de ácido (ENA) es la suma de todas aquellas formas que constituyen ganancia/pérdidas de H<sup>+</sup> por vía renal. Sus componentes son:

$$\text{ENA} = \text{Reabs. de Bicarbonato} + \text{Acidez titulable} + \text{Excreción de Amonio}$$

La **reabsorción tubular de bicarbonato** tiene lugar principalmente en el túbulo proximal (80%), aunque también ocurre en el asa gruesa de Henle (15%) y túbulo colector, específicamente células intercaladas tipo A (5%). En condiciones normales, todo el bicarbonato plasmático filtra libremente por el glomérulo (4.500-5000 mEq/día aprox.). Al llegar hacia el túbulo proximal, el lumen es acidificado gracias al contra-transportador luminal NHE3 (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>) y la bomba H<sup>+</sup> ATPasa con lo cual el bicarbonato es titulado hacia ácido carbónico. Este último es disociado enzimáticamente hacia agua y CO<sub>2</sub> por la anhidrasa carbónica IV, isoenzima luminal, reacción que es favorecida por el aumento en la concentración de H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuerdo a la Ley de Acción de Masas. El CO<sub>2</sub> ingresa hacia la célula epitelial principalmente

mediante el transportador AQP-1 y una pequeña fracción por difusión simple para ser nuevamente hidratado hacia ácido carbónico reacción esta vez catalizada por la anhidrasa carbónica II, isoenzima intracelular. Debido a que el pH intracelular es relativamente más básico en relación al pKa del ácido carbónico, este se disocia hacia  $H^+$  -que puede recircular nuevamente por el transportador  $NHE3^-$  y  $HCO_3^-$ . Este último, al concentrarse, es reabsorbido hacia el espacio intersticial mediante el co-transportador NBCe1-A ( $Na^+/3 HCO_3^-$ ). En pocas palabras, la reabsorción es en forma de bicarbonato de sodio.

La reabsorción efectuada en el asa gruesa de Henle ocurre mediante el mismo mecanismo descrito anteriormente. En cuanto a la reabsorción efectuada por las células intercaladas tipo A, la acidificación del lumen depende principalmente de la bomba  $H^+$  ATPasa y en menor grado de la bomba  $H^+/K^+$  ATPasa. Titulándose el bicarbonato y siguiendo el mismo mecanismo descrito anteriormente, ingresa hacia la célula. Sin embargo, su reabsorción por el lado basolateral se encuentra a cargo de intercambiador aniónico  $Cl^-/HCO_3^-$ .

Los procesos restantes corresponden a **mecanismos de regeneración de bicarbonato** ya gastado en la neutralización de un ácido fijo. En el túbulo proximal se modifica muy poco el pH luminal, en cambio, la secreción distal de  $H^+$  -mediante la célula intercalada tipo A por los transportadores vistos previamente- puede aumentar la concentración de hidrógenos en el lumen hasta 900 veces, pudiendo disminuir el pH del líquido tubular hasta 4,5 el cual es el límite inferior del pH urinario. Para eliminar el exceso de protones, estos deben combinarse con tampones intra-tubulares que puedan dirigirlos hacia la orina. Uno de estos métodos es el de acidez titulable nombre que recibe puesto que es medido como los miliequivalente necesarios para llevar el pH urinario hasta 7,4 (pH plasmático). En otras palabras, mientras más ácida sea la orina, el mecanismo de eliminación de protones por acidez titulable es mayor. El tampón intratubular más importante para este mecanismo es el tampón fosfato, el cual en su forma de  $HPO_4^{2-}$  se titula hacia  $H_2PO_4^-$ , teniendo un rango de actividad entre 7,3 y 6,3. Se ha observado que la creatinina también actuaría como un tampón intratubular para acidez titulable, sin embargo su

rango de acción es a pH muy ácidos debido a su pKa de 4,8.

El último mecanismo y el más importante en la regeneración de bicarbonato es la **excreción de amonio urinario**. El túbulo proximal sintetiza amonio a partir de glutamina que llega vía sanguínea desde el hígado. La glutamina puede ingresar a la célula epitelial proximal por transportadores de glutamina lumbales -si es glutamina filtrada por el glomérulo- y basolaterales -si proviene del plasma sanguíneo-. Finalmente, existe un transportador que permite trasladarla desde el citosol hacia la matriz mitocondrial. Estos tres transportadores aumentan su actividad y transcripción génica en condiciones de acidosis, y lo contrario en condiciones de alcalosis, modulando el flujo de glutamina y, por ende, la excreción de amonio de acuerdo al pH. Intra-mitocondrialmente la glutamina es desaminada 2 veces sucesivamente por la glutaminasa y glutamato deshidrogenasa en este orden, dando lugar a 2 moléculas de  $NH_3$  -que es excretado al lumen del túbulo proximal donde tampona protones para formar  $NH_4^+$ - y alfa-cetoglutarato -el cual ingresa al ciclo de Krebs con fines gluconeogénicos dando lugar a 2 moléculas de  $CO_2$ , reconvertidos por la anhidrasa carbónica II hacia bicarbonato aportado a la circulación. Para completar el proceso y que el bicarbonato resulte regenerado, el amonio debe ser excretado por la orina, de lo contrario, su metabolismo hepático hacia urea consumirá el bicarbonato producido. El  $NH_4^+$  llegando al asa de Henle es reabsorbido por vía paracelular y por el co-transportador  $Na^+/K^+/2Cl^-$  a través del sitio para  $K^+$ , desprotonándose en el intersticio hacia  $NH_3$ , el cual, como gas, difunde libremente a nivel del túbulo colector medular hacia la luz retornando a la vía urinaria. Ahí, gracias a la acidificación distal, es nuevamente protonado y, debido a la impermeabilidad de este segmento, no puede reabsorberse siendo excretado.

Revisado los mecanismos previos, en una alcalosis respiratoria crónica el riñón sensa tanto la disminución en la concentración de protones (aumento de pH) como hipocapnea. Ambas señales inducen alcalosis intracelular por el mecanismo de tamponamiento intracelular y la hipocapnea que disminuye  $pCO_2$  intracelular, lo que se traduce en menor sustrato para la anhidrasa carbónica, menor formación de ácido carbónico y por tanto menor



fuerza de protones. La acidez titulable y la reabsorción de bicarbonato son los primeros en actuar, ambos disminuyendo. Al caer el pool intracelular de protones, su secreción distal será menor, de modo que su tamponamiento y acidificación urinaria es baja, reflejando un pH urinario más básico de lo normal. Del mismo modo, disminuye la secreción proximal de protones que llevaba a tamponar el bicarbonato para su reabsorción, disminuyendo el umbral renal de bicarbonato y apareciendo en la orina (bicarbonaturia). Finalmente la excreción de amonio disminuye en forma más tardía y progresiva en el tiempo hasta completarse el tiempo señalado para la compensación renal (2 a 3 días), puesto que la alcalosis por un lado disminuye alostéricamente la actividad de los transportadores de glutamina y reprime génicamente la transcripción de otros, cayendo la tasa de formación de amonio y el tamponamiento intratubular.

En suma, al disminuir la actividad de los tres mecanismos, cae la ENA renal, lo que conlleva a aumentos de las pérdidas de bicarbonato y disminución en las pérdidas de protones, conduciendo a una caída del  $\text{HCO}_3^-$  plasmático. Lo anterior conduce a un BE negativo que constituye la respuesta compensatoria crónica renal: una **acidosis metabólica secundaria**. El efecto neto crónico es una caída de la bicarbonatemia de  $4\text{mEq/L}$  por cada  $10\text{ mmHg}$  que haya disminuido la  $\text{pCO}_2$ , resultando en una casi normalización o corrección de pH, es decir, a pesar de la lentitud del mecanismo de compensación renal, resulta ser muy eficiente. En este caso la relación empírica que relaciona el  $\text{HCO}_3^-$  real y la  $\text{PaCO}_2$  es:

$$\text{HCO}_3^- : [(40 - \text{pCO}_2) / 2] + 24$$

### Parámetros Sanguíneos

Los parámetros sanguíneos de los **cuadros agudos** (como una crisis de pánico), son predominantemente los de un **trastorno puro**, caracterizados por un alza del pH sanguíneo, y caída de la  $\text{PaCO}_2$  y  $\text{HCO}_3^-$  real, este último a causa de la caída del bicarbonato respiratorio causado por la hipocapnea, pero con BE de cero y un bicarbonato estándar normal.

Los **cuadros crónicos** corresponden a **trastorno compensado** en el cual, manteniéndose la  $\text{PaCO}_2$  del trastorno puro, vamos a tener un BE negativo y  $\text{HCO}_3^-$  disminuido a causa de la acidosis metabólica

secundaria. El  $\text{HCO}_3^-$  real estará mucho más disminuido, puesto que a la caída del bicarbonato de origen respiratorio, se suma la caída del bicarbonato estándar –de origen metabólico–, mientras que el pH puede encontrarse corregido –normalizado– o compensado –pH más ácido respecto al del trastorno puro, es decir, más cercano al valor normal, pero aún dentro del rango alcalino–.

### Consecuencias y Manifestaciones de la Alcalosis Respiratoria

Las consecuencias de la alcalosis respiratoria constituyen todas aquellas **manifestaciones, síntomas y signos clínicos o de laboratorio**, que tienen lugar en un paciente. En vista a lo explicado anteriormente, podemos encontrar una variedad de desordenes electrolíticos como lo es la **Hipokalemia** explicada por el mecanismo de tamponamiento intracelular explicado previamente. Al mismo tiempo, los tampones del EEC no bicarbonato traen otras consecuencias como, por ejemplo, la acción de proteínas plasmáticas, las cuales al liberar sus grupos  $\text{H}^+$  quedan cargadas negativamente (aniones proteínicos). Estos últimos tienen injerencia final sobre el equilibrio del  $\text{Ca}^{++}$  plasmático. Recordando, el  $\text{Ca}^{++}$  plasmático (valores normales entre  $8,5\text{-}10\text{ mg/dL}$ ) se encuentra distribuido entre una fracción unida a proteínas –40%, principalmente albumina y globulina– y otra difusible – 10% formando complejos moleculares y 50% ionizado, siendo este último el biológicamente activo. Para estabilizarse eléctricamente, los aniones proteínicos se unen al  $\text{Ca}^{++}$  iónico, con su consecuente caída y aumento de la fracción unida a proteínas. En otras palabras, tiene lugar un desplazamiento del calcio iónico libre hacia calcio unido a proteínas, originando una **hipocalcemia iónica relativa**, puesto que es importante recalcar que la calcemia total plasmática no varía.

El déficit en la fracción biológicamente activa de calcio traerá consigo modificaciones a nivel del potencial de membrana ( $V_m$ ) celular con sus consecuentes manifestaciones. En primer lugar, la Ecuación de Nernst permite definir la influencia sobre el potencial de membrana de un sistema simple conformado por un solo ión x (**Figura 4**):

### Ecuación de Nernst

$$E_x = \frac{RT \ln [X]_2}{zF [X]_1}$$

E = diferencia de potencial en el equilibrio

R = constante de los gases

T = temperatura absoluta

z = carga eléctrica del ión considerado

F = constante de Faraday

X1 y X2 = concentraciones iónicas

Figura 4: Ecuación de Nernst.

La hipocalcemia iónica relativa (caída de  $[X]_1$ ) impacta en un aumento del  $V_m$ , acercándolo más al umbral gatillante del potencial de acción y, por lo tanto, incrementando la excitabilidad neuromuscular. Junto a ello, la alcalemia -que es una baja en la concentración de  $H^+$  extracelular- y la hipokalemia también contribuye al aumento de la excitabilidad. El equivalente clínico de este proceso es la **tetania** manifiesta o latente que consiste en espasmos rápidos, constantes e involuntarios de la musculatura estriada, a veces dolorosos, capaces de conducir a fatiga y que puede pesquisarse en el examen físico mediante técnicas clínicas de provocación como **Chvostek y Trousseau**.

A saber, la curva normal de disociación de hemoglobina (Hb) es de forma sigmoidea, definida por la  $P_{50}$  (presión parcial de oxígeno al que el 50% de la hemoglobina se encuentra saturada), parámetro que refleja la afinidad de esta por el oxígeno molecular. A menor magnitud de la  $P_{50}$ , se concluye que la  $pO_2$  necesaria para saturar la Hb es menor, es decir, una mayor afinidad de la hemoglobina por oxígeno. Su valor depende de la proporción entre anión hemoglobinato y hemoglobina protonada (Hb-/HbH). Ambas formas de hemoglobina tienen la facultad de transportar oxígeno, siendo el anión hemoglobinato más afín por el oxígeno. En una alcalosis respiratoria, la acción del tampón hemoglobina mueve la ecuación hacia la derecha:



Lo anterior conduce a un aumento en la proporción Hb-/HbH, incrementándose su afinidad por oxígeno molecular, con una consecuente disminución en la  $P_{50}$  y **desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de Hb (Efecto Haldane)**. El efecto resultante es una mayor retención de oxígeno por parte de la Hb y consecuente baja en la oxigenación, que en casos de alcalosis extremas puede conducir a hipoxia tisular con el establecimiento de una acidosis láctica, como trastorno adicional. Cabe mencionar que en estas condiciones de hipoxia la saturación, medida mediante oximetría de pulso, puede indicar como normal y los signos de cianosis no evidenciarse por la ausencia de Hb reducida.

El impacto sobre la Hb es de forma aguda, ya que aproximadamente 3 horas más tarde se gatilla un mecanismo de compensación intra-eritrocitaria de la  $P_{50}$  que se completa dentro de 20 hrs, normalizando su valor. Esto tiene relación con la activación de la vía glicolítica eritrocitaria, con el consecuente aumento del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), compuesto modulador alostérico de la Hb que al combinarse con las cadenas beta de esta, disminuye su afinidad por oxígeno, normalizando la  $P_{50}$  y retornando la curva de disociación a su posición normal.

Las consecuencias sobre el **metabolismo** derivan de lo expuesto anteriormente, con una **paralización de la fosforilación oxidativa** y consecuente **activación de la vía glicolítica e inhibición ciclo de Krebs** que potencia la vía anaeróbica de formación de ácido láctico. Es de perogrullo que la **gluconeogénesis** - vía inversa a la glicólisis- **se encuentra inhibida** por la ausencia de ATP para sintetizar glucosa e inhibición de la Fructosa 2,6 bifosfatasa, enzima clave de este proceso que cataliza la reacción inversa a la PFK-1 y regulada alostéricamente por los mismos metabolitos pero con efectos contrarios. A su vez, **el flujo por la vía de las pentosas** -durante la cual se utiliza glucosa para generar ribosa, necesaria para la síntesis de nucleótidos- **esta disminuido** debido al incremento en la concentración de NADH, el cual inhibe competitivamente la enzima glucosa-6-fosfato- deshidrogenasa.

Un hallazgo adicional en pacientes con alcalosis respiratoria severa es la **reducción en la concentración plasmática de fosfato** (medida en laboratorio como la concentración plasmática de fosfato inorgánico) que puede llegar a valores de 0,5 a 1,5 mg /dL.

En el sistema cardiovascular, aunque la alcalemia tiene un **leve efecto inótrópico positivo**, las principales consecuencias son la aparición de **arritmias supra ventriculares y ventriculares**, particularmente en enfermos graves, producto del aumento de excitabilidad y disfunción del sistema nervioso central y periférico como veremos a continuación. Los efectos sobre los vasos son **vasoconstricción cerebral y vasodilatación periférica**, por mecanismo no bien aclarados aún.

El aumento en la irritabilidad del sistema nervioso central y periférico derivan de tres mecanismos: a) Vasoconstricción arteriolar que disminuye el aporte de oxígeno; b) Desviación de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda, lo cual disminuye la oxigenación tisular; c) el aumento de la excitabilidad neuronal causada por la alcalemia, hipocalcemia iónica relativa y hipokalemia. Las manifestaciones son inespecíficas en forma de **alteraciones del nivel de conciencia (desde estupor y confusión hasta coma), del contenido de conciencia (delirio entre otros), síncope, fatiga, parestesia de extremidades, vértigo, entre otros**.

Los problemas arriba descritos suelen observarse principalmente en alcalosis respiratorias agudas, cuando la PaCO<sub>2</sub> cae bajo los 30 mmHg, puesto que conduce a un rápido ascenso del pH del líquido cefalorraquídeo (LCR), gracias a la rápida difusión del CO<sub>2</sub>, y la falta de compensación intra-eritrocitaria de la P50. Menos sintomáticas resultan las alcalosis respiratorias crónicas –gracias a la compensación o corrección del pH, incluido en el LCR- y las alcalosis metabólicas -donde la elevación del pH del LCR es baja por la menor capacidad del HCO<sub>3</sub>- para cruzar la barrera hematoencefálica-.

En general, las manifestaciones de la alcalosis respiratoria son las mismas observadas en una alcalosis metabólica, aunque resulta ser más evidente la vasoconstricción y menos frecuente la hipokalemia.

### Etiologías

Existen diversas **etiologías** que pueden provocar cuadros de hiperventilación, terminando en una alcalosis respiratoria:

- **Estimulación sobre el centro respiratorio (CR)** – formado por grupos neuronales en la protuberancia y bulbo raquídeo- puede deberse a **causas psicógenas** como la hiperventilación voluntaria,

cuando la estimulación proviene desde los centros superiores de la corteza cerebral, y situaciones de ansiedad extrema, como crisis de pánico o al examen de Gases Arteriales por temor a la punción, donde la activación del sistema límbico y liberación de catecolaminas provoca estimulación del CR. A su vez, la activación del CR puede deberse a ciertas **hormonas**, como las catecolaminas –mediante estimulación beta adrenérgica- y la progesterona – que explica la hiperventilación crónica del embarazo y, en menor grado, la ocurrida durante la fase lútea del ciclo menstrual-; **Drogas** como las metilxantinas, beta-adrenérgicos y salicilatos. Vale hacer mención especial en este último puesto que también inhiben la fosforilación oxidativa conllevando a una acidosis láctica y cetoacidosis (ambas acidosis metabólicas con GAP aumentado). Por lo tanto, la intoxicación aguda por salicilatos constituye un trastorno mixto; **Lesiones del Sistema Nervioso Central**, como meningitis, encefalitis, AVE, TEC, edema cerebral e hipertensión endocraneana –vistos en cuadros avanzados de encefalopatía- y tumores del tronco encefálico que pueden, por uno o más de estos mecanismos, dañar los grupos neuronales que limitan el ritmo ventilatorio, provocar procesos de inflamación y acidificar el pH del LCR con activación de los quimiorreceptores centrales o estimular neuronas hiperventilatorias; **después de la corrección de una acidosis metabólica**, puesto que en esta situación, la administración de NaHCO<sub>3</sub> eleva el pH plasmático, lo cual es captado por los quimiorreceptores periféricos aórticos y carotídeos, disminuyendo el grado de hiperventilación compensatoria y elevando moderadamente la PaCO<sub>2</sub>. Como el CO<sub>2</sub>, y no el HCO<sub>3</sub>-, cruza rápidamente la barrera hematoencefálica, el cerebro censa inicialmente un incremento en la pCO<sub>2</sub> del LCR, lo que produce una paradójica caída de su pH que tiende a prolongar el estado hiperventilatorio; **dolor**, captado por nociceptores, tenseptores o termocceptores que pueden enviar aferencias al CR mediante el sistema antero lateral; **sepsis por Gram-negativos**.

- **Condiciones de hipoxemia**, en el cual la caída de la PaO<sub>2</sub> estimula directamente los quimiorreceptores periféricos provocando la hiperventilación. Posteriormente esta conduce a un descenso PaCO<sub>2</sub> (alcalosis respiratoria) que inhibe la hiperventilación, impidiendo alcanzar una normalización de la PaO<sub>2</sub>. Por esta razón, se dice que la

respuesta respiratoria es autolimitada. Estos casos los podemos hallar en el **Enfermedad Aguda de Montaña**, en que la hipoxemia es provocada por una disminución en la  $pO_2$  ambiental y suele administrarse acetazolamida de modo de aumentar la bicarbonaturia haciendo más precoz el proceso de compensación renal. Por otro lado, la **hipoxemia mantenida en personas que viven en altura** conduce a la hiperventilación crónica con una alcalosis respiratoria ya corregida. Otros ejemplos son **patologías cardiovasculares** –insuficiencia cardiaca, comunicaciones intracardiacas derecha izquierda, stock-, **patologías hematológicas** –anemia- y **patologías respiratorias** –neumonía, fibrosis, edema pulmonar, asma, TEP, entre otras. Cabe destacar en estas últimas, que frecuentemente no son corregidas con la administración de oxígeno. Esta observación indica que existe otro factor contribuyente a la hiperventilación. Los más importantes parecen ser los mecanorreceptores ubicado a lo largo de la vía aérea, pulmones y cajatorácica que estimulan el CR vía vagal. También existe participación de “receptores yuxtacapilares” en el intersticio alveolar -que parecen ser estimulados en fibrosis, edema, congestión vascular, entre otros- y “receptores de irritantes” ubicado en el epitelio de la vía aérea activados por irritantes del cigarro, contaminantes, gases irritantes o factores inflamatorios provenientes de neumonías o asma.

- **Estados de hipercatabolismo** como fiebresaltas, tirotoxicosis, alcoholismo agudo, ejercicios violentos que pueden llevar a un descenso de la  $PaO_2$  (por aumento en su consumo) y a una acidosis láctica.

- **Hiperventilación refleja por colapso alveolar** (Atelectasia/neumotórax) sensada por receptores de tensión pulmonar que desencadenan sostenidamente un reflejo de Hering-Breuer sobre el CR.

- **Hiperventilación mecánica** por mala calibración.

## Tratamiento

En general, el **tratamiento** de la alcalemia no es necesario y la terapia debería dirigirse hacia el diagnóstico y la corrección del desorden subyacente. No existe fundamento para el uso de depresores del CR o la administración de sustancias ácidas en un esfuerzo para normalizar el pH. En pacientes sintomáticos severos con alcalosis respiratoria aguda, se sugiere hacerlos respirar dentro de una bolsa plástica de aproximadamente 2 L en la que se acumula el  $CO_2$  espirado del propio enfermo o se procede a

la administración de una mezcla gaseosa rica en  $CO_2$  espirado (4-6%). En este contexto el pH extracelular debe ser monitorizado, puesto que la disminución compensatoria del  $HCO_3^-$  plasmático se mantendrá y puede dar lugar a una acidosis metabólica. Esta suele ser leve y rara vez requerir de pequeñas dosis de  $NaHCO_3$ . En la **figura 5** se resumen los parámetros sanguíneos de una alcalosis respiratoria.

	BE	$HCO_3^-$ Standard	$HCO_3^-$ real	$pCO_2$	pH
Trastorno puro	Cero	Normal	↓	↓	↓ ↓
Trastorno simple	Positivo	↓	↓ ↓	↓	↑

Figura 5: Resumen de las alcalosis respiratorias.

## Bibliografía

1. Fauci A, et cols. Harrison: Principios de Medicina Interna, 17 Ed. McGraw-Hill/Interamericana de México, 17ª edición, 2008.
2. Helmut G. Rennke, Bradley M. Denker, Burton David Rose. Renal pathophysiology: the essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
3. Burton David Rose, Theodore W. Post. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill Professional, 2001
4. Singer, R.B. and Hastings, A.B. “Improved Clinical Method for Estimation of Disturbances of Acid-Base Balance of Human Blood”, Medicine, 27, 223; 1948.
5. Gallardo P, Velarde V, Vio C, Alvo M, Pacheco A, Rodrigo R, editores. Fisiología renal y metabolismo hidrosalino. 1 ed. Santiago: Universidad Católica de Chile;2007.

# ALCALOSIS METABÓLICA

## METABOLIC ALKALOSIS

Pablo Guzmán\*

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Contacto

guzman1998@gmail.com

### Resumen

La alcalosis metabólica es uno de los trastornos acido-base más encontrados en la clínica, y probablemente sea el más complejo, considerando los múltiples mecanismos que lo regulan y que favorecen su perpetuación.

Su regulación por mecanismos compensatorios resulta difícil, por los trastornos secundarios que genera, como lo son la hipocalcemia, la hipokalemia y el aumento del anion gap y porque la regulación ventilatoria resulta ineficaz.

Dentro de los mecanismos de mantención se encuentra la depleción de cloruro, la depleción de potasio, y el más fundamental la depleción de volumen. Considerando que una de las causas más frecuentes en la generación de este trastorno es por pérdidas gastrointestinales como el vómito, en la cual la alcalosis se acompaña de estos 3 mecanismos de mantención descrito, se logra comprender lo complejo de su compensación.

El siguiente capítulo explica los mecanismos de generación, de compensación y de mantención de la alcalosis metabólica.

*Palabras clave: Alcalosis, Vómitos, Proteinatos.*

### Abstract

Metabolic alkalosis is one of the acid-base disorders found in the clinic, and is probably the most complex, considering the multiple mechanisms that regulate and promote its perpetuation.

Its regulation is difficult compensatory mechanisms for generating secondary disorders, such as hypocalcemia, hypokalemia and increased anion gap, because the ventilation regulation is ineffective in the context of this disorder unlike what happens in one acidosis and the multiple metabolic mechanisms related to its maintenance.

Within maintenance mechanisms depletion is chloride, potassium depletion, the most fundamental and volume depletion. Whereas one of the most common causes in the generation of this disorder is vomiting gastrointestinal losses, in which alkalosis is accompanied by these three mechanisms described maintenance, managing to understand the complexity of their compensation.

The next chapter explains the mechanisms of generation, clearing and maintenance of metabolic alkalosis.

*Key words: Alkalosis, Vomiting, proteinates.*

## Definición

Es una de las anormalidades ácido-base más encontradas en la práctica clínica, y esquizás el más complejo de los trastornos ácido-base del organismo debido a los múltiples mecanismos que determinan su generación, regulación y recuperación.

La alcalosis metabólica se define por:

a) BE positivo

b)  $\text{HCO}_3^-$  estándar aumentado

El aumento del pH sanguíneo disminuye la ventilación alveolar conduciendo a la hipercapnea secundaria, característica de este trastorno. Se ha estimado que la  $\text{pCO}_2$  aumenta alrededor de 0,6 - 0,7 mmHg por cada mEq/L que aumenta el  $\text{HCO}_3^-$ .

## Signos y síntomas

Las alcalosis tanto metabólica como respiratoria pueden generar vasoconstricción arteriolar y con ello poner en riesgo la correcta perfusión de tejidos tan relevantes como el cerebral y el miocárdico. Dentro de las anormalidades neurológicas observables están la cefalea, letargia, delirio, tetania, convulsiones y estupor, los que en parte también pueden ser explicados por la hipocalcemia iónica generada en este trastorno.

Además se ha observado que la alcalemia predispone a la aparición de arritmias supraventriculares y ventriculares, riesgo aumentado especialmente en pacientes que ya presenten alguna patología cardíaca de base.

La alcalemia también es capaz de deprimir la respiración llevando a que se origine una hipoxia y una hipercapnea. Este punto es de especial importancia en pacientes que presentan algún tipo de compromiso de la ventilación, como lo son por ejemplo los pacientes con ventilación mecánica, a los cuales no se les puede retirar la ventilación mecánica si es que presentan una alcalosis moderada.

Puede también presentarse una hipokalemia, y con ello el aumento del riesgo de la intoxicación digitalica, la aparición de debilidad y de poliuria.

La alcalemia aguda induce menor liberación de oxígeno por parte de la hemoglobina, lo que podría conllevar a una hipoxia tisular. Este efecto

no se observa en las alcalemias crónicas, debido al aumento del 2,3 DPG en el glóbulo rojo.

Cuando abordamos a un paciente con alcalosis metabólica deben responderse 2 preguntas que nos ayudaran a dar un correcto enfoque:

**¿Qué factores conducen a la generación de la alcalosis aumentando la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  en el plasma?**

### Causas principales de alcalosis metabólica

- 1) Pérdida de hidrogeniones
  - a) Pérdidas gastrointestinales
  - b) Pérdidas urinarias
  - c) Movimiento de  $\text{H}^+$  al interior de las células (hipokalemia).
- 3) Administración de  $\text{HCO}_3^-$  o un ion orgánico que puede ser metabolizado a  $\text{HCO}_3^-$ , como el citrato en las transfusiones sanguíneas.
- 4) Alcalosis de contracción del espacio extracelular.

**¿Qué factores previenen la excreción del exceso de  $\text{HCO}_3^-$ , permitiendo así la persistencia de la alcalosis?**

Principales mecanismos que explican mantención de alcalosis metabólica

- 1) Depleción de  $\text{Cl}^-$ .
- 2) Contracción de volumen extracelular
- 3) Depleción de  $\text{K}^+$
- 4) Hipercapnea compensatoria
- 5) Hiperaldosteronismo

### Causas principales de Acidosis metabólica

#### 1) Pérdida de hidrogeniones

El mecanismo más frecuentemente relacionado al aumento de la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  en la alcalosis metabólica, es la pérdida de hidrogeniones, ya sea por el tracto gastrointestinal o por la orina.

Basándonos en la ecuación de tamponamiento del sistema  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{CO}_2$  presentado en la **Figura 1**, tenemos que la pérdida de hidrogeniones producirá una cantidad equimolar de  $\text{HCO}_3^-$ .

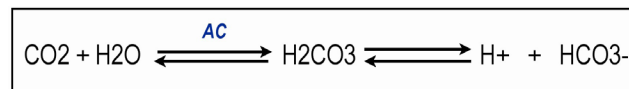


Figura 1. Figura del equilibrio del tampón bicarbonato.

Las secreciones gástricas son extremadamente ácidas, contienen altas cantidades de HCl secretados por la bomba de protones en las células parietales del estómago. Al secretarse esta cantidad de hidrogeniones se genera como veíamos anteriormente una cantidad equivalente de  $\text{HCO}_3^-$  que ingresa a la sangre generando un BE positivo transitorio (**Figura 2**).

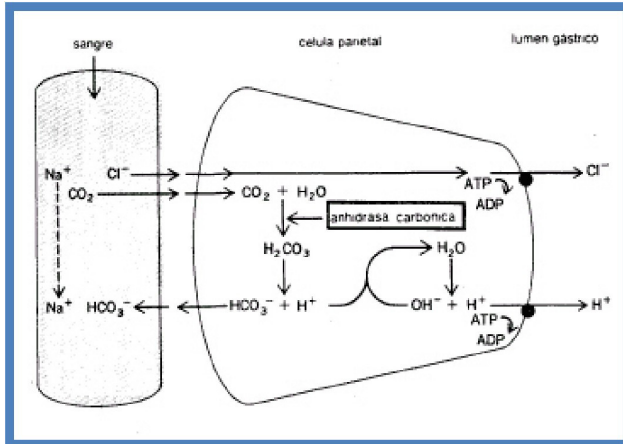


Figura 2. Esquema de una célula parietal, productora de HCl.

En el páncreas hay secreción de agua y electrolitos. La secreción basal está dada por las células centroacinares, y se caracteriza por ser rica en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y pobre en  $\text{HCO}_3^-$ , sin embargo, también existe una secreción dada por las células de los conductos que se caracteriza por ser pobre en  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , pero rica en  $\text{HCO}_3^-$  y es estimulada por la hormona secretina.

Cuando el pH ácido dado por el jugo gástrico llega a la mucosa duodenal, se estimula la secreción de secretina, hormona que estimula la secreción de  $\text{HCO}_3^-$ , y basándonos nuevamente en la ecuación mencionada anteriormente se genera una cantidad equivalente de  $\text{H}^+$  que ingresa a la sangre y devolverá el BE a cero.

Si es que el ácido gástrico no alcanza el duodeno ya sea por vómitos o por succión nasogástrica, lo que sucede es que el BE positivo transitorio que se genera al secretar HCl, no es equilibrado por la secreción de  $\text{HCO}_3^-$  en el páncreas, por lo tanto el trastorno no se normaliza.

Con respecto a las pérdidas de hidrogeniones por vía renal, estas tienen como causa principal el uso de diuréticos.

La furosemida y las tiazidas inhiben la reabsorción de  $\text{Na}^+$  en el asa de Henle y en el tubulo distal

respectivamente, lo que provoca un aumento del  $\text{Na}^+$  a nivel tubular y con esto una disminución en el VEC.

El exceso de  $\text{Na}^+$  en los túbulos que generan ambos diuréticos, en especial la furosemida, es reclamado por las células principales del túbulo colector cortical bajo la influencia de la aldosterona, y la aldosterona a su vez ve aumentada su secreción debido a la pérdida de VEC generada por la pérdida de  $\text{Na}^+$ . La aldosterona cumple la función de ser retenedora de  $\text{Na}^+$  a través del canal ENaC que capta  $\text{Na}^+$ . Esta captación de  $\text{Na}^+$  genera un potencial transepitelial negativo que provoca a su vez la secreción de  $\text{H}^+$  y de  $\text{K}^+$ , generando así una alcalosis y una hipokalemia. La aldosterona también estimula directamente la bomba  $\text{H}^+$  ATPasa que secreta protones desde la célula intercalada tipo A (**Figura 3**).

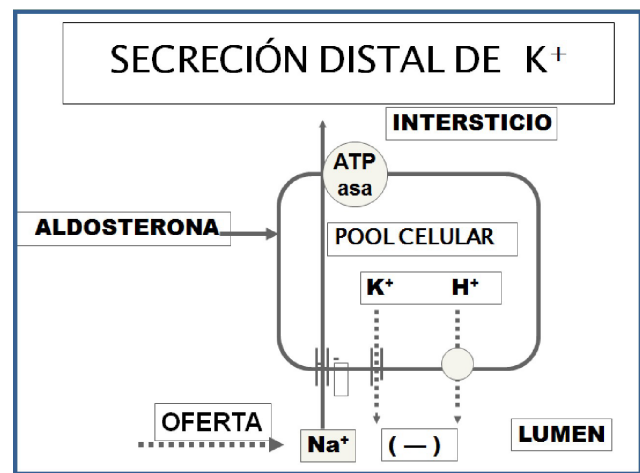


Figura 3: Modelo esquemático de la acción de la Aldosterona

La hipokalemia puede generar una alcalosis debido al intercambio entre  $\text{H}^+$  y  $\text{K}^+$  que se genera en este trastorno. Como mecanismo compensatorio se saca  $\text{K}^+$  del intracelular pero a la vez se ingresa  $\text{H}^+$  al intracelular, generando una alcalosis extracelular, una acidosis intracelular y una disminución del  $\text{K}^+$  a nivel intracelular. Con esto frente a la acción de la aldosterona sobre los canales ENaC, para equilibrar el potencial transepitelial que se negativizó al ingresar el  $\text{Na}^+$ , se excretan  $\text{H}^+$  y muy poco  $\text{K}^+$  generándose así una alcalosis con aciduria paradójica.

## 2) Administración de $\text{HCO}_3^-$

La alcalosis metabólica no puede inducirse en sujetos normales tras la administración de  $\text{HCO}_3^-$ , ya que el

exceso de  $\text{HCO}_3^-$  administrado será eliminado por la orina.

Fisiológicamente el riñón presenta un sistema que permite que en personas normales no haya presencia de  $\text{HCO}_3^-$  en la orina, logrando así la reabsorción total del  $\text{HCO}_3^-$  filtrado al túbulo. Pero, al aumentar la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  plasmática a niveles sobre los 26-28 mEq/L, aumenta la carga filtrada y comienza a aparecer bicarbonaturia.

La concentración plasmática a la cual comienza a aparecer  $\text{HCO}_3^-$  en la orina la denominaremos el umbral renal de  $\text{HCO}_3^-$  (URB). Este mecanismo puede modificarse por cualquier evento que altere la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$ , y para el correcto funcionamiento de la reabsorción de este debemos tener una adecuada concentración de  $\text{H}^+$  en el túbulo, puesto que un aumento en la cantidad de  $\text{H}^+$  nos mejorará la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$  con ello subiendo el URB, y al contrario, una disminución de la concentración de  $\text{H}^+$  en el túbulo nos disminuirá el URB. Este mecanismo será explicado posteriormente.

Un estudio mostró que la administración de una cantidad masiva (1000mEq/L) de bicarbonato sódico diariamente durante 2 semanas, solamente producía una elevación mínima de la concentración plasmática de  $\text{HCO}_3^-$ , por lo tanto, en personas normales para la aparición de una alcalosis metabólica y su persistencia se requiere algún tipo de alteración en la excreción renal del  $\text{HCO}_3^-$ .

En pacientes con alteraciones hemodinámicas puede surgir una alcalosis metabólica al superarse la capacidad normal de eliminación de  $\text{HCO}_3^-$  o al existir un aumento en la reabsorción de este. Entre estos pacientes encontramos a aquellos que reciben  $\text{HCO}_3^-$  por vía oral o intravenosa, sobrecargas de acetato (soluciones de hiperalimentación parenteral) o de citrato (transfusiones) o antiácidos.

### 3) Alcalosis de contracción del espacio extracelular

Puede aparecer una alcalosis de contracción cuando se pierde una cantidad grande de líquido relativamente libre de  $\text{HCO}_3^-$ . Esto ocurre mas frecuentemente con los diuréticos en pacientes edematosos, y además el efecto propio del diurético que lleva al aumento de la excreción de  $\text{H}^+$  fortalece la generación de una alcalosis metabólica.

Pongámonos en el caso de un paciente edematoso

que tiene un VEC de 20L y una concentración de  $\text{HCO}_3^-$  de 24mEq/L, dándonos un total de 480mEq de  $\text{HCO}_3^-$ . Luego administramos un diurético y logramos eliminar 5L de VEC libre de  $\text{HCO}_3^-$ , lo que nos da un VEC de 15L y un total de  $\text{HCO}_3^-$  también de 480mEq debido a que no eliminamos  $\text{HCO}_3^-$ . Por lo tanto ahora tendremos una concentración de  $\text{HCO}_3^-$  de 32mEq/L generándose así una alcalosis metabólica.

### Mecanismos de compensación de alcalosis metabólica

Si bien la alcalosis metabólica es un trastorno muy complejo debido a los múltiples factores que la perpetúan, de igual forma hay mecanismos que tienen un efecto en la compensación de esta.

A nivel renal, el URB es una gran herramienta de compensación que nos ayuda a eliminar todo el exceso de  $\text{HCO}_3^-$  filtrado en el riñón. Cuando los niveles plasmáticos superan los 26-28mEq/L, el  $\text{HCO}_3^-$  aparece en la orina regulando así la alcalosis. Además a nivel renal, en las células intercaladas tipo B, existe la posibilidad de secretar  $\text{HCO}_3^-$ , siempre y cuando exista una gradiente de  $\text{Cl}^-$  que este favoreciendo su entrada. Por lo tanto si existen bajas concentraciones de  $\text{Cl}^-$  a nivel tubular, este mecanismo se vería alterado

Para compensar una alcalosis metabólica tenemos además los tampones del LEC distintos al tampón  $\text{HCO}_3^-$  (hemoglobina, proteínas, fosfato) y los tampones del LIC por flujo de iones.

Es importante resaltar que al usar estos tampones pueden generarse nuevos trastornos que son muy relevantes.

En el caso de la utilización de las proteínas como tamponamiento de las alcalosis se puede llegar a generar tetania. Esto ocurre debido a que las proteínas del LEC en su afán de compensar el alza en el pH liberan  $\text{H}^+$ , quedando así cargadas negativamente en forma de proteínatos. Estas proteínas con carga negativa requieren estabilizarse, y para ello utilizan cationes como el  $\text{Ca}^{+2}$  produciendo así una hipocalcemia iónica relativa. Las concentraciones de  $\text{Ca}^{+2}$  extracelular regulan el umbral de excitabilidad de las fibras musculares, por lo tanto, a mayor concentración de  $\text{Ca}^{+2}$  es menor la excitabilidad, y a menor concentración de  $\text{Ca}^{+2}$  extracelular como ocurre en este caso se genera una mayor excitabilidad generándose así la tetania.



En el caso de la utilización de hemoglobina como tamponamiento sucede lo siguiente.

Primero recordemos que la p50 se define como la presión parcial de oxígeno a la cual el 50% de la hemoglobina se encuentra saturada, y este p50 depende de la proporción existente entre hemoglobina ácida y hemoglobinato. Debido a que el hemoglobinato tiene una mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina ácida, al existir una mayor cantidad de hemoglobinato que de hemoglobina ácida nuestra p50 disminuiría.

En el caso de las acidosis, los H<sup>+</sup> que están en el LEC se unen al hemoglobinato aumentando la proporción de hemoglobina ácida, disminuyendo así la afinidad por el oxígeno y provocando con esto que la p50 aumente, lo que no tendría mayor relevancia clínica.

Pero en el caso de la alcalosis, lo que sucede es que la hemoglobina actúa como tampón, pero esta vez entregando sus H<sup>+</sup> al LEC, generando entonces una mayor proporción de hemoglobinato que es más afín al oxígeno y con ello una disminución de la p50. La trascendencia clínica de este punto es que al aumentar la afinidad por el oxígeno, este va a ser retenido y va a generar una hipoxia tisular.

Al generarse hipoxia tisular se producirá una activación de las vías glicolíticas que junto con la generación de proteínatos producirán un aumento del anión gap plasmático.

Es importante recalcar que este desplazamiento de la curva en relación a los trastornos ácido-base solo ocurre en la fase aguda, y esto se debe a que el glóbulo rojo en alrededor de 20 horas es capaz de modificar la producción de 2,3 DPG que es un modulador alostérico de la hemoglobina que al unirse a ella baja su afinidad por el oxígeno (**Figura 4**, al lado).

La utilización de los tampones del LEC nos genera el riesgo de originar hipokalemia. Al existir alcalosis, el organismo intenta compensarla sacando H<sup>+</sup> del intracelular, pero para llevar a cabo esto requiere intercambiarlos por K<sup>+</sup>, provocando entonces una hipokalemia.

Además de los tampones del LIC y del LEC y de los mecanismos renales tenemos la compensación respiratoria.

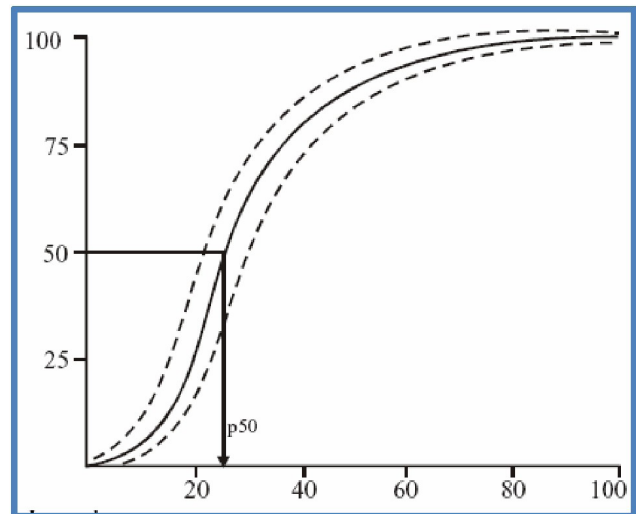


Figura 4. Curva de disociación de la hemoglobina.

periféricos genera una hipoventilación que produce hipercapnea y acidosis respiratoria.

Esta compensación presenta 2 problemas.

El primero es que como todas las compensaciones respiratorias, tanto de acidosis como de alcalosis, son autolimitadas. Esto ocurre debido a que en el caso de las alcalosis por ejemplo, el pH alto es estímulo para la hipoventilación y la hipercapnea, pero a su vez la hipercapnea se transforma en un factor hiperventilante, por lo tanto, estas compensaciones no resultan ser tan efectivas.

Y el segundo problema es propio de las alcalosis. Si miramos la curva de ventilación v/s pH observamos que existe una buena respuesta hiperventilatoria frente a pH ácido, pero cuando observamos la respuesta respiratoria frente a pH alcalino, esta es mucho menos eficiente.

Los parámetros sanguíneos de los trastornos puros son alza del pH sanguíneo y pCO<sub>2</sub> normal, pero obviamente con BE positivo y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> estándar y real aumentado.

Cuando hay un trastorno compensado vamos a notar en primer lugar el efecto de la bicarbonaturia y de la secreción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, viendo una disminución del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> estándar. Además podemos notar la compensación respiratoria con el aumento en la pCO<sub>2</sub> y con un HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> real mayor al HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> estándar. Todo esto conlleva a una disminución en el pH. En la **Figura 5** (pág. siguiente) se resumen las alcalosis y sus parámetros.

	BE	HCO <sub>3</sub> -Standard	HCOR3 real	pCO <sub>2</sub>	pH
Trastorno puro	Positivo	↑↑	↑↑	Normal	↑
Trastorno simple	Positivo	↑	↑	↑	↑

Figura 5. Resumen de las Alcalosis.

### Mecanismos que explican mantención de alcalosis metabólica

El motivo más frecuente de perpetuación de la alcalosis metabólica es la depleción de volumen. Al haber una depleción de volumen la capacidad reabsortiva de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> puede exceder los 35mEq/L, y esto se debe a que al haber una depleción de VEC aumenta el URB de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> debido a la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Recordemos que el 80% de la carga filtrada de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal. Este proceso involucra la secreción apical de H<sup>+</sup> principalmente dada por el intercambiador electroneutro NHE3 y en menor medida por la H<sup>+</sup> ATPasa. Los H<sup>+</sup> secretados acidifican el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado formando H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, que es sustrato para la anhidrasa carbónica isoforma IV catalizando la generación de H<sub>2</sub>O + CO<sub>2</sub> (Figura 6). Luego difunden al espacio intracelular y la anhidrasa carbónica isoforma II cataliza la reacción inversa formando H<sup>+</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, siendo los primeros secretados nuevamente al lumen a través del intercambiador Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y los segundos transportados a través de la membrana basolateral a través del cotransportador Na<sup>+</sup>+HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (NBC).

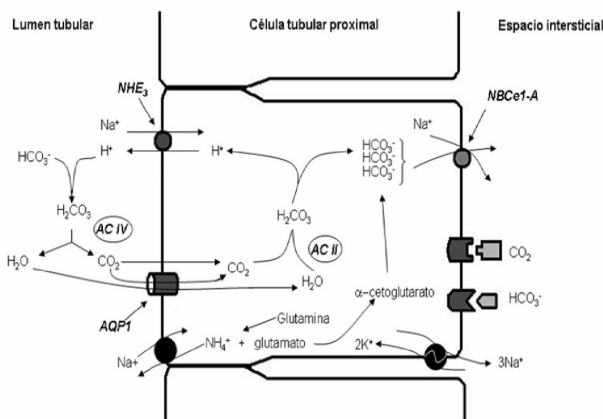


Figura 6. Esquema de la célula tubular proximal.

El asa gruesa ascendente reabsorbe un 15% del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> a través del mismo mecanismo que el túbulo proximal.

Y por último un 5% de la carga filtrada se reabsorbe en las células intercaladas tipo A. En estas células los protones son secretados mayoritariamente por la bomba H<sup>+</sup> ATPasa y en menor medida por el cotransportador H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasa. El CO<sub>2</sub> que difunde a las células tras la acidificación del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> es sustrato para la anhidrasa carbónica tipo II formando H<sup>+</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, siendo los primeros secretados nuevamente hacia el lumen tubular y los segundos transportados a través de la membrana basolateral por el intercambiador Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (Figura 7).

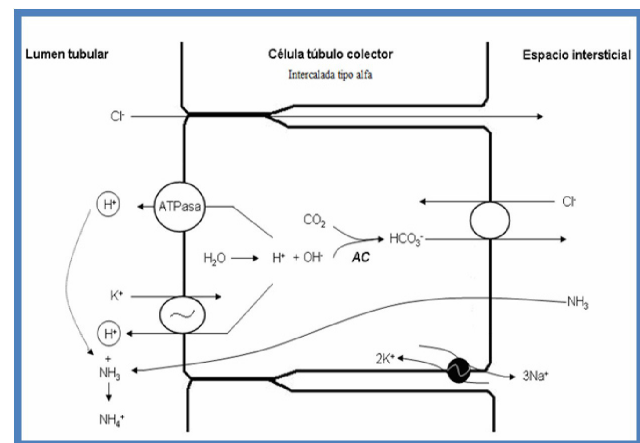


Figura 7. Esquema de la célula del túbulo colector.

Al activarse el eje, hay un aumento en la fracción de filtración lo que aumenta la reabsorción proximal de Na<sup>+</sup> a través de NHE3, con lo que aumenta la concentración luminal de H<sup>+</sup> y por ende el URB de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> también aumentará. Por su parte a nivel de túbulo colector el aumento de la secreción de aldosterona aumentará la reabsorción de Na<sup>+</sup> por los canales ENaC llevando a una excreción de K<sup>+</sup> y de H<sup>+</sup> que también aumentarían el URB.

Las hipokalemias también son un factor de perpetuación de la alcalosis metabólica. Tal como se mencionó anteriormente el organismo para tratar de compensar este trastorno baja los niveles de K<sup>+</sup> intracelular a expensas de una acidosis intracelular y una alcalosis extracelular. Esto conlleva a un mayor pool de H<sup>+</sup> en el intracelular y por ende cuando se genere un potencial transepitelial negativo por acción

de la aldosterona se excretan  $H^+$  en gran cantidad generándose una aciduria paradójica.

Además del hiperaldosteronismo inducido por la depleción de VEC y la hipokalemia, hay pruebas que sugieren que la depleción de  $Cl^-$  juega un papel fundamental en la perpetuación de la alcalosis metabólica.

Un primer mecanismo se daría en las células intercaladas tipo A. En estas células en la parte apical tenemos una bomba de  $H^+$ , la cual está asociada a una co-secreción pasiva de  $Cl^-$  para así mantener la electroneutralidad luminal. Si se reduce la concentración de  $Cl^-$  a nivel del túbulo hay una mayor gradiente de  $Cl^-$  que favorece su salida de la célula, lo que por consecuencia lleva a una mayor secreción de  $H^+$  aumentando así el URB.

Y el segundo mecanismo ocurre en las células intercaladas tipo B. En estas células la ubicación de los transportadores es opuesta a la de la célula intercalada tipo A. La bomba de  $H^+$  se encuentra a nivel basolateral, mientras que el intercambiador  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$  esta a nivel apical. Esta célula es capaz de secretar  $HCO_3^-$  en caso de existir una alcalosis metabólica, y su energía se suministra a través de la gradiente favorable a la entrada de  $Cl^-$ , por lo tanto, si existe una disminución del  $Cl^-$  no podrá entrar este ion a la célula y por tanto estará suprimida la secreción de  $HCO_3^-$  por parte de las células intercaladas tipo B.

La depleción de  $Cl^-$  a nivel tubular podría darse ya sea por un balance negativo de  $Cl^-$  dado por pérdidas gastrointestinales, o por un aumento de la reabsorción proximal disminuyendo así la oferta de  $Cl^-$  en el túbulo colector. Esto último ocurre en situación de depleción de volumen.

## Tratamiento

En la mayoría de los casos la alcalosis metabólica puede corregirse con la administración de cloruro sódico y cloruro potásico (si el paciente esta hipokalémico). El tratamiento debería involucrar también la enfermedad subyacente, como podría ser la administración de bloqueadores de bomba de protones en pacientes que presenten vómitos a repetición.

El cloruro sódico y cloruro potásico son las herramientas principales en la corrección de una alcalosis metabólica generada por pérdidas de  $HCO_3^-$

ya sea por vómitos, succión nasogástrica o secundaria a uso de diuréticos.

Estos disminuirían el  $HCO_3^-$  de 3 formas principalmente. Disminuirían el efecto de contracción, eliminarían el estímulo de perpetuación dado por la hipokalemia y por la depleción de volumen y eliminarían el estímulo de perpetuación dado por la deficiencia de  $Cl^-$ .

## Bibliografía

1. Fauci A, et cols. Harrison: Principios de Medicina Interna, 17 Ed. McGraw-Hill/Interamericana de México, 17ª edición, 2008.
2. Helmut G. Renke, Bradley M. Denker, Burton David Rose. Renal pathophysiology: the essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
3. Burton David Rose, Theodore W. Post. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill Professional, 2001
4. Singer, R.B. and Hastings, A.B. "Improved Clinical Method for Estimation of Disturbances of Acid-Base Balance of Human Blood", Medicine, 27, 223; 1948.
5. Gallardo P, Velarde V, Vio C, Alvo M, Pacheco A, Rodrigo R, editores. Fisiología renal y metabolismo hidrosalino. 1 ed. Santiago: Universidad Católica de Chile;2007.



# INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

## ACUTE KIDNEY INJURY

Rodrigo Fernández\*

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Contacto

rod.fernandez.g@gmail.com

### Resumen

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome caracterizado por una rápida disminución de la velocidad de filtración glomerular, que se acompaña de retención de productos nitrogenados, alteraciones hidroelectrolíticas y acido-básicas.

Se clasifican en IRA pre-renales, renales y post-renales, acorde al mecanismo que dio inicio a la falla renal.

La IRA es una patología frecuente, cerca del 5% de los ingresos hospitalarios la presentan, y su mortalidad pese a los avances, en los casos severos es cercana al 30%, de ahí la relevancia de entender los mecanismos fisiopatológicos de su génesis para así lograr un mejor enfrentamiento de esta patología.

*Palabras clave: Insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, velocidad de filtración glomerular.*

### Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a syndrome characterized by a rapid decrease in glomerular filtration rate, which is accompanied by retention of nitrogenated products, hydroelectrolytic and acid-base disorders.

AKI is classified into pre-renal, renal and post-renal, according to the mechanism responsible for the kidney injury.

AKI is a common condition, being present in approximately 5% of hospital admissions. Despite all the advances in the field, AKI mortality is as high as 30% in severe cases, hence the importance of understanding the pathophysiological mechanisms of its genesis so we can better cope with the disease.

*Key words: kidney injury, glomerular filtration rate, acute tubular necrosis.*

## Definición

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome caracterizado por una rápida disminución ( $\leq 48$ hrs) de la velocidad de filtración glomerular (VFG), que se acompaña de retención de productos nitrogenados, alteración del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico.

Se trata de un síndrome generalmente reversible, pero asociado a altas tasas de mortalidad hospitalaria. Se presenta en cerca del 5% de los ingresos hospitalarios, y hasta en 35% de los ingresos UCI, alcanzando tasas de mortalidad por sobre el 30% en sus formas más severas.

A pesar de la alta frecuencia con la que se presenta en la práctica clínica, hasta el año 2004 no existía consenso en criterios diagnósticos o una definición clínica de la IRA, resultando en al menos 35 definiciones en la literatura. Hoy en día, sin embargo, existe gran aceptación por 2 formas de cuantificar la disminución de la VFG:

- **Aumento de niveles séricos de creatinina**

- $\geq 0.3$ mg/dL
- $\geq 50\%$  sobre el basal

- **Oliguria**

- $< 0.5$ ml/Kg/h durante más de 6 horas

Es importante recordar que no existe una relación perfectamente inversa entre la VFG y los niveles séricos de creatinina (**Figura 1**), pues, mientras la VFG puede caer abruptamente, el aumento de creatinina plasmática puede demorar incluso semanas en hacerse completamente manifiesto (máximo aumento diario: 2mg/dL). Por lo anterior, y porque se ha visto que existen cambios dramáticos en la mortalidad con cambios mínimos en la creatinina plasmática, es que se consideran pequeñas alteraciones de estos niveles en el diagnóstico de la IRA.

Por otra parte, los niveles de creatinina séricos dependen de otros factores que deben considerarse, como son el estado nutricional, la masa muscular, las infecciones (alteran el metabolismo proteico), el edema (altera el volumen de distribución) y la secreción tubular de creatinina por drogas como el cotrimoxazol.

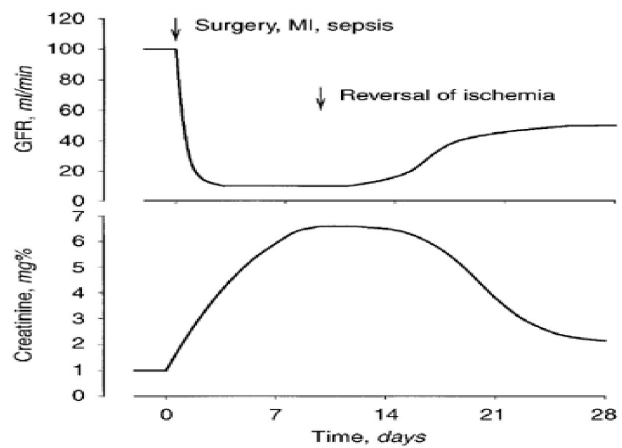


Fig. 1 Cambios en la velocidad de filtración glomerular (VFG) y su efecto en los niveles de creatinina plasmática tras un evento desencadenante de IRA.

## Criterios RIFLE

La invención de los criterios RIFLE (**Figura 2**) fue de gran ayuda en el enfrentamiento de la IRA. Estos criterios establecen categorías crecientes de severidad (**R**iesgo, **I**njuria, **F**alla) basándose en los niveles séricos de creatinina y la producción de orina (considerando el peor para definirla) y 2 resultados dependiendo de la duración de la pérdida de función renal (**L**oss y **E**nd stage).

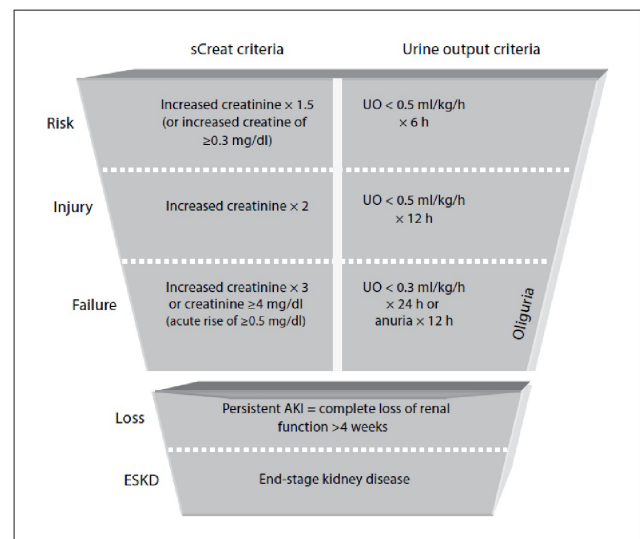


Fig. 2 Creat = Niveles de creatinina Sérica; UO = Producción de orina. Los valores de creatinina se refieren a los niveles basales. Se incluyen las modificaciones realizadas por AKIN en 2007 para la categoría de riesgo.

Según Bagshaw et al. quien realizó un estudio multicéntrico publicado en 2008, en el cual se incluyeron 120.000 pacientes UCI, se detectó algún nivel de IRA en un 36.1% de los pacientes: 16.3% alcanzaron una categoría máxima R, 13.6% I, y 6.3% categoría F. En el mismo estudio, se observó que la mortalidad hospitalaria asociada a cada categoría fue creciente: 17.9%, 27.7% y 33.2% respectivamente. He aquí la importancia de estos criterios, que además de tener una alta sensibilidad en la detección de la IRA, poseen un importante valor pronóstico que ha sido validado en más de 550.000 pacientes en todo el mundo.

### Regulación de la VFG

Corresponde a los mecanismos que mantienen la VFG constante dentro de un rango de presión arterial media (80-180 mmHg) a pesar de las variaciones del flujo plasmático renal. En la IRA el riñón no es capaz de mantener la autorregulación.

Recordemos los factores que determinan la velocidad de filtración glomerular:

$$VFG = K_f \times (DP - D_p)$$

$K_f$ : Coeficiente de ultrafiltración =  $L_p$  (coeficiente de permeabilidad)  $\times$  A (area glomerular)

$DP$  = gradiente de presión hidrostática ( $P_{cg} - P_{cb}$ )

$D_p$  = gradiente de presión oncótica ( $p_{cg} - p_{cb}$ )

### Factores modificables

**A:** El área glomerular disminuye cuando se produce contracción mesangial.

**P<sub>cg</sub>:** Presión hidrostática del capilar glomerular. Es el factor que se altera más frecuentemente, ya que depende de la presión arterial media (PAM).

**P<sub>cb</sub>:** Presión hidrostática de la cápsula de Bowman (se opone a filtración). En general no es significativa, pero en IRA renales (ver más adelante) con gran obstrucción tubular se pueden producir aumentos considerables.

**$\pi_{cg}$ :** Presión oncótica capilar glomerular (se opone a la filtración). Depende de la concentración plasmática de albúmina, sin embargo es infrecuente que sus cambios sean determinantes en cambios de la VFG.

**$\pi_{cb}$ :** Como no se filtran proteínas, la presión oncótica de la cápsula de Bowman es casi nula.

Hablaremos principalmente de los cambios generados en la P<sub>cg</sub>, debido a que hay muchas maneras de alterar la volemia, y por ende la PAM y el flujo plasmático renal (FPR). Es por esto, que deben existir mecanismos que sean capaces de mantener constante la VFG, y que permitan que un paciente sano no sufra de insuficiencia renal aguda frente a cambios leves de la volemia.

- **Autorregulación local:** Mecanismos que se reproducen con el riñón aislado, sin influencia de mediadores sistémicos (se mide en condiciones experimentales). Frente a variaciones de la presión de perfusión, la arteriola aferente es capaz de modificar su tono arterial. Esto se logra mediante el reflejo miogénico y el feed back túbulo glomerular.

**Reflejo miogénico:** Consiste en cambios del diámetro arteriolar, frente a distintas presiones de perfusión renal, con el fin de **mantener constante el flujo plasmático renal**. Si existe una baja presión de perfusión, la tensión en la arteriola aferente disminuye y provoca una vasodilatación mediada por óxido-nítrico (NO) y por el contrario, si existe un aumento de la presión, la tensión en la arteriola aferente aumenta y se produce vasoconstricción mediada por la apertura de canales de calcio en las células musculares de la capa media de la arteriola aferente. La dilatación de la arteriola aferente por este mecanismo alcanza su máximo alrededor de los 80 mmHg de PAM, bajo esta presión la VFG cae rápidamente.

**Feed back Túbulo-glomerular:** Consiste en cambios del diámetro arteriolar, frente a los cambios en la composición del ultrafiltrado a nivel tubular, con el fin de **mantener constante la VFG**. Si aumenta la VFG, aumenta el flujo tubular de agua y NaCl, el cual es sentido a nivel de la mácula densa por el transportador apical NKCC2. El aumento de NaCl a nivel intracelular, agotaría las reservas de ATP por la sobrecarga de la bomba Na-K ATPasa, aumentando así las concentraciones de adenosina. De esta manera, la adenosina sería capaz de unirse

a sus receptores A1 (A1AR) a nivel del mesangio extraglomerular, y generar una señal mediada por calcio capaz de llegar a través de uniones estrechas a la arteriola aferente y al aparato yuxtaglomerular, produciendo vasoconstricción y disminución de la producción de renina (y consecuentemente de ATII), respectivamente, logrando de esta manera una disminución en la VFG.

En el caso contrario, al disminuir la VFG y el NaCl tubular, bajan los niveles de adenosina, y se produce finalmente vasodilatación a nivel de la arteriola aferente y un aumento de la producción de renina en el aparato yuxtaglomerular, ambos efectos aumentarán la VFG (Además Hay producción de prostaglandinas y NO??).

Este sería presumiblemente el mecanismo involucrado en el feedback túbulo-glomerular, aun cuando existen publicaciones que plantean al ATP como el principal mediador en lugar de la adenosina.

**- Autorregulación Sistémica:** Se refiere a la regulación mediada por factores neurohumorales, que controlan la VFG y redistribuye el flujo sanguíneo de acuerdo a las necesidades del organismo. Esta regulación se logra principalmente mediante el sistema nervioso simpático (SNS) y el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA).

**SNS:** La noradrenalina es capaz de vasocontraer tanto la arteriola aferente (AA) como la eferente (AE), disminuyendo tanto el FPR como la VFG, y llevando de esta manera un mayor flujo sanguíneo a otros territorios como corazón y cerebro.

**RAA:** Específicamente la ATII, producto intermedio de este eje, produce vasoconstricción fundamentalmente de la AE y logra mantener la VFG cuando el FPR disminuye, pues aumenta la presión dentro del capilar glomerular (Pcg). No se debe confundir este mecanismo a nivel de todo el organismo, desencadenado por estímulos a nivel de barorreceptores, con el que se encuentra a nivel local producto del feedback túbulo-glomerular.

**- Condiciones especiales:**

**Disminución crónica del volumen arterial efectivo:** En estos pacientes (Insuficientes cardíacos, cirróticos,

etc), se mantiene un FPR en rangos normales gracias a la liberación a nivel local de prostaglandinas (prostaglandina E2, prostaciclina) que vasodilatan preferentemente la arteriola aferente, es por esto que se debe tener especial precaución en el uso de AINEs, los que pueden generar una severa hipoperfusión renal.

**Uso crónico de IECA:** En estos pacientes, se puede observar una brusca disminución de la VFG en niveles más alto de PAM que en pacientes control. Mientras un paciente control es capaz de autorregular su VFG hasta alcanzar una PAM de 80 mmHg, estos pacientes solo pueden manejar una disminución hasta 100-110 mmHg. Por otra parte, en pacientes con estenosis renal bilateral o monorrenos con estenosis unilateral, la VFG depende de sobremanera del efecto de la ATII por lo que debe limitarse su uso. A diferencia del uso de AINEs, no se compromete en este caso la perfusión renal, sin embargo, se debe tener suma precaución con estos pacientes

Otros mediadores: Endotelina contrae AA y AE, Dopamina y NO vasodilatan ambas arteriolas.

El FPR y la VFG se mantienen, en condiciones de hipoperfusión leve gracias a los mecanismos compensadores descritos. Sin embargo, cuando la hipoperfusión es más acentuada o cuando se presenta en pacientes ancianos, con alteraciones de las arteriolas aferentes (vasculopatía diabética, nefrosclerosis hipertensiva, etc.) uso de nefrotóxicos o en alguna de las condiciones especiales mencionadas anteriormente, se generará una IRA prerrenal que puede transformarse en una IRA renal (ver más adelante).

## Etiologías

### IRA Prerrenal.

Es la forma más común de IRA, y a pesar de ser una condición patológica, se produce por una **respuesta fisiológica** a nivel sistémico y renal frente a una situación extrema. Se corrige rápidamente tras la restauración del flujo sanguíneo renal y la VFG, pues, el tejido parenquimatoso no se encuentra dañado. Existe una retención de productos nitrogenados, aumento del nitrógeno ureico, creatinina y disminución de la VFG como en toda insuficiencia renal, pero la función de los túbulos renales es



totalmente normal y adecuada para la situación fisiológica.

El mecanismo más frecuente del trastorno prerrenal es que el organismo no se encuentra en los márgenes de la autorregulación de la VFG (PAM <80 mmHg). Esta situación se puede observar en diversos procesos patológicos, los que pueden ser agravados con una IRA prerrenal.

• **Causas de falla prerrenal:**

- Hipovolemia: Cualquier pérdida renal o extrarrenal, fundamentalmente la extrarrenal (vómitos, diarreas, hemorragias) o generación de un tercer espacio (pancreatitis, peritonitis, quemaduras).

- Gasto cardíaco bajo: Es el caso de alteraciones cardíacas que implican una disminución del VAE, sin disminución de la volemia (valvulopatías, arritmias, tamponamiento HT pulmonar)

- Aumento de la proporción entre resistencia vascular renal y sistémica:

+Vasodilatación sistémica: sepsis, antihipertensivos, anafilaxia

+Vasoconstricción renal: hipercalcemia, anfotericina B, ciclosporina (muy utilizada en trasplantes renales, su acción está mediada por endotelina)

- Fármacos: que alteran la autorregulación (AINEs, IECAs)

- Síndromes de hiperviscosidad: Mieloma múltiple, policitemia vera.

Para comprender las alteraciones bioquímicas que nos permitirán identificar una IRA como prerrenal, debemos poner atención a los factores

neurohumorales que están actuando. Debido a la hipovolemia, se encuentran activados el SNS, el eje RAA y en hipovolemias >10%, la hormona arginina vasopresina (AVP).

**ATII:** Como se mencionó anteriormente, genera una vasoconstricción preferentemente de la arteriola eferente. Esto significa que si bien tanto la VFG como el FPR se encontrarán disminuidos, la VFG se favorece con los altos niveles de ATII, resultando en una mayor fracción filtrada (FF) (FF = VFG/FPR). El aumento de la fracción filtrada generará un **aumento en la reabsorción de agua y sodio a nivel del túbulo proximal**, debido a la disminución de la presión hidrostática del capilar peritubular (por mayor cantidad de plasma filtrado) y al consiguiente aumento de la presión oncótica (mayor concentración de proteínas en el capilar, ya que estas no se filtran). Además, la ATII estimula directamente el intercambiador NA-H a nivel de túbulo proximal, favoreciendo aun más la reabsorción de sodio.

**Aldosterona:** **Aumenta la reabsorción distal de sodio**, a través del transportador eNaC.

**AVP:** **Aumenta la reabsorción de agua y urea** a nivel de los túbulos colectores

De esta manera lo que encontramos en el laboratorio de estos pacientes incluye varias alteraciones, que observamos en la **Tabla 1** (abajo).

La orina de estos pacientes se caracteriza por presentar una alta osmolaridad (>500 mOsm/L) y un

**Tabla 1.** Parámetros bioquímicos esperados en un paciente con IRA prerrenal. FeNa = Fracción excretada de sodio; FeUrea = Fracción excretada de urea; BUN/Crea = Relación entre nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina plasmática

	Prerrenal	Intrínseca
Osmolaridad urinaria (mOsm/L)	>500	<400
Sodio Urinario (mEq/l)	<20	>40
FeNa (%)	<1	>2
FeUrea (%)	<35	>35
Relación orina/plasma de creatinina	>40	<20
BUN/Crea	>20:1	<20

bajo contenido de sodio, debido a la alta reabsorción de agua y sodio respectivamente.

El cambio en la relación orina/plasma de creatinina, que se encuentra aumentada en la falla prerrenal (>40), se explica por la nula reabsorción de creatinina a nivel tubular, en circunstancias en las que se están absorbiendo grandes cantidades de agua y sodio.

Por otra parte el aumento de la relación entre nitrógeno ureico sanguíneo y la creatinina plasmática (BUN/Crea >20) se interpreta como un mayor aumento del nitrógeno ureico que de la creatinina plasmática, y se explica porque en el caso del BUN, además de existir una acumulación por la pérdida de función renal, existe reabsorción, lo que no sucede con la creatinina. Un BUN/Crea >20, sin embargo, no asegura una falla prerrenal, pues puede existir una disociación de esta relación por ejemplo en usuarios de corticoides o en estados de hipercatabolismo.

La fracción excretada (Fe) de una molécula, se refiere a cuanto se excreta en relación con lo filtrado. De esto se deduce, que aquellas sustancias que están siendo ávidamente reabsorbidas (como el sodio y la urea), tendrán una fracción excretada menor a la normal, como sucede en el caso de la IRA prerrenal. Gracias a que la VFG se puede expresar como clearance de creatinina, obtenemos una fórmula simplificada para el cálculo de la Fe, por ejemplo, de sodio:

$$\text{Fracción excretada de sodio (FeNa):} \\ \frac{\text{Sodio orina} / \text{Sodio plasma}}{\text{Crea orina} / \text{Crea plasma}} \times 100$$

Para el caso particular de la FeNa, cuando se encuentra en valores bajo el 1% presenta una especificidad de 80% para el diagnóstico de IRA prerrenal, sin embargo, puede observarse en otras condiciones tal como insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, nefropatía inducida por contraste, rabdomiolisis o glomerulopatías severas. Ante el uso de diuréticos, pueden observarse valores inapropiadamente altos de FeNa, y es de mayor valor la FeUrea.

### IRA Intrínseca o renal

Al igual que en el caso de la IRA prerrenal, existe una retención de productos nitrogenados, aumento del nitrógeno ureico, creatinina y disminución de la VFG, pero que en este caso se explican por

diferentes mecanismos capaces de generar un mal funcionamiento del riñón propiamente tal. Es decir, el mecanismo de injuria ya no se trata de una respuesta fisiológica a condiciones extremas.

#### • Causas de IRA intrínseca

- Enfermedades glomerulares o de microvasculatura renal: glomerulonefritis, vasculitis, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénico trombótico, coagulación intravascular diseminada, etc. Corresponden a cerca del 10% de las IRA intrínsecas y en los casos de glomerulonefritis se acompañan de cuadros sugerentes con proteinuria y hematuria.

- Enfermedades túbulo-intersticiales: es el caso de reacciones alérgicas, infecciones, o enfermedades infiltrativas capaces de producir nefritis intersticial. No es muy frecuente, pero se asocia a fármacos de uso frecuente como el ciprofloxacino.

- Rechazo de trasplante renal

- Necrosis tubular aguda: es la causa más frecuente de IRA intrínseca (80-90%) y será analizada a continuación.

### Necrosis tubular aguda (NTA)

Aunque de uso frecuente, la denominación de necrosis tubular aguda induce a error. Específicamente, debido a que la presencia de necrosis en células tubulares a la examinación histológica se observa sólo ocasionalmente, siendo indetectable en algunos casos.

Existen 2 orígenes fundamentales de la NTA: nefrotoxinas e isquemia.

**NTA nefrotóxica:** Se produce por la acción de diversas moléculas estructuralmente distintas que contactan con el parénquima renal, y actúan principalmente generando toxicidad directa sobre las células epiteliales tubulares, obstrucción intratubular, o ambas.

Toxinas endógenas: calcio, mioglobina, hemoglobina, uratos, oxalatos y cadenas livianas de mieloma entre otros.

Toxinas exógenas: medios de contraste radiológicos, antibióticos (aminoglicósidos), quimioterápicos (cisplatino), ciclosporina, entre otros

Dentro de los cuadros más frecuentemente observados en la clínica tenemos los siguientes:

### **Nefropatía inducida por contraste**

Entendemos por nefropatía inducida por contraste (NIC), a la injuria renal ocurrida tras la administración de un medio de contraste (MC) yodados dentro de las primeras 48 a 72 horas.

La incidencia de la NIC es baja en la población general (2%), sin embargo en grupos de alto riesgo puede alcanzar hasta un 50%.

Su fisiopatología se explica por 2 mecanismos: primero, el MC es directamente tóxico para las células tubulares renales, llevando a disfunción mitocondrial, producción de radicales libres y apoptosis; segundo, el MC reduce el flujo sanguíneo medular comprometiendo el fino balance entre consumo y disponibilidad de oxígeno que existe en esa área.

Clínicamente, el objetivo de su estudio radica en la detección de pacientes de alto riesgo en los que se justifiquen medidas profilácticas. Dentro de estos pacientes, los estudios multicéntricos demuestran que los de mayor riesgo son aquellos con alguna de las siguientes condiciones: insuficiencia renal crónica (IRC) previa, diabetes mellitus, edad avanzada, uso de fármacos nefrotóxicos, insuficiencia cardíaca congestiva, hipovolemia, mieloma múltiple. Actualmente, sin embargo, no existe consenso para definir la magnitud del riesgo de cada paciente.

El tipo de MC es un elemento muy importante a considerar, ya que se han visto diferencias considerables entre ellos. Actualmente se prefieren los MC isoosmolares (300 mOsm) y los hipoosmolares (500-700 mOsm), pues, se ha visto que presentan una incidencia de NIC mucho menor que los hiperosmolares (1500 mOsm), pero sería probablemente su viscosidad el factor determinante en su efecto renal. Además, el volumen del MC administrado tiene una gran relevancia, estando establecido un máximo de 5 ml/kg en pacientes con IRC.

Las guías clínicas más recientes, considerando los mecanismos de daño recién expuestos, establecen que tras la identificación de un paciente en riesgo se deben tomar las siguientes medidas:

1. Expansión de volumen con suero salino, antes y después del uso del MC.

2. Administración del antioxidante N-acetylcisteína
3. Medición de creatinina sérica ante la sospecha de falla renal
4. Uso de MC isoosmolar o hipoosmolar.

Suele revertir parcialmente en 3 a 5 días y completamente en máximo una semana.

### **NTA inducida por Aminoglicósidos**

Los aminoglicósidos son antibióticos ampliamente utilizados en clínica. Poseen un estrecho margen terapéutico, y su uso se asocia con una incidencia del 10-20 % de NTA.

Se consideran factores de riesgo para su aparición la terapia prolongada, altas dosis, alta frecuencia de uso, y la presencia de condiciones concomitantes como sepsis, IRC previa, hipokalemia, edad avanzada, uso de otros nefrotóxicos (ej. MC, Cisplatino, Anfotericina B, vancomicina).

El mecanismo patogénico involucrado, consiste en una acumulación del antibiótico a nivel del túbulo renal proximal, gracias a la existencia de fosfolípidos polianiónicos (megalina y N-metil-D-aspartato) capaces de unirse a los grupos catiónicos que posea el aminoglicósido en cuestión, y transportarlo hacia su citoplasma mediante pinocitosis. Una vez dentro de la célula, se acumula dentro de los lisosomas inhibiendo sus funciones, aumentando la cantidad de enzimas proteolíticas pudiendo generar necrosis.

La toxicidad del aminoglicósido se relaciona con su capacidad de unión al epitelio tubular, siendo más tóxico el con más grupos catiónicos. En orden decreciente de toxicidad tenemos: neomicina (6 grupos), gentamicina (5 grupos), amikacina (4 grupos) y finalmente la estreptomina (3 grupos). Por otra parte, la toxicidad se relaciona con la frecuencia de administración, y ya que los aminoglicósidos presentan un efecto dosis-dependiente y no tiempo-dependiente, se recomienda el uso de 1 dosis diaria, lo que disminuye de manera considerable el riesgo de NTA.

Clínicamente, se manifiesta alrededor de 1 semana luego del uso del fármaco (incluso tras su discontinuación), a través de una IRA que suele ser poliúrica y que asocia trastornos electrolíticos (hipomagnesemia, hipokalemia, hipocalcemia), y los valores de creatinina se normalizan en general al cabo de 3-4 semanas.

**NTA isquémica:** Junto con la IRA prerrenal, forman parte del mismo espectro de manifestaciones de la hipoperfusión renal, pero a diferencia de ésta, en la NTA isquémica la hipoperfusión además de sobrepasar los límites de la autorregulación renal, induce una lesión isquémica de las células parenquimatosas renales cuya recuperación suele tardar 1 o 2 semanas.

Es muy importante comprender, que **los mecanismos involucrados en la progresión de una NTA isquémica, incluyen un daño vascular y un daño tubular.**

- Alteraciones vasculares: se resumen en la **Figura 3** (abajo).

**Pérdida de autorregulación y vasoconstricción renal**  
En lugar de la vasodilatación que debería existir acorde con la disminución del FPR con objetivo de normalizar el flujo, se observa una marcada vasoconstricción de la arteriola aferente, es decir, una **pérdida de la autorregulación**. Esto se explica en buena parte por la existencia de un feedback túbuloglomerular exagerado (ver más adelante), pero también se ha visto un **aumento en la sensibilidad a agentes vasoconstrictores** exógenos, como noradrenalina y endotelina.

Estos cambios encontrados a nivel de la vasculatura renal serían un efecto del aumento del calcio citosólico y mitocondrial observado en las células musculares de la arteriola aferente, pues, se ha visto que el uso intrarrenal de bloqueadores de calcio revierte la pérdida de autorregulación y normaliza la sensibilidad a vasoconstrictores exógenos. Por su parte, el aumento intracelular de calcio se debería a la disminución del ATP en la célula isquémica.

#### **Congestión de la vasculatura de la médula externa**

Si bien, gran parte de la hipoxia que se genera a nivel de células tubulares renales se debe a la hipoperfusión, también debemos mencionar que existen territorios de alta demanda metabólica en los que se puede generar una hipoxia relativa. Este es el caso del segmento externo de la médula externa (**Figura 4**, pág. siguiente), en el que se encuentra el segmento S3 del túbulo proximal y el asa gruesa ascendente de Henle.

La congestión vascular que se genera a este nivel, consiste en una llegada masiva de leucocitos y plaquetas en menor medida, atraídos por una up-regulation de receptores ICAMs y P-selectinas, que sería responsable de **acentuar la isquemia en sectores específicos como el segmento S3**. Esta up-regulation se genera como consecuencia del

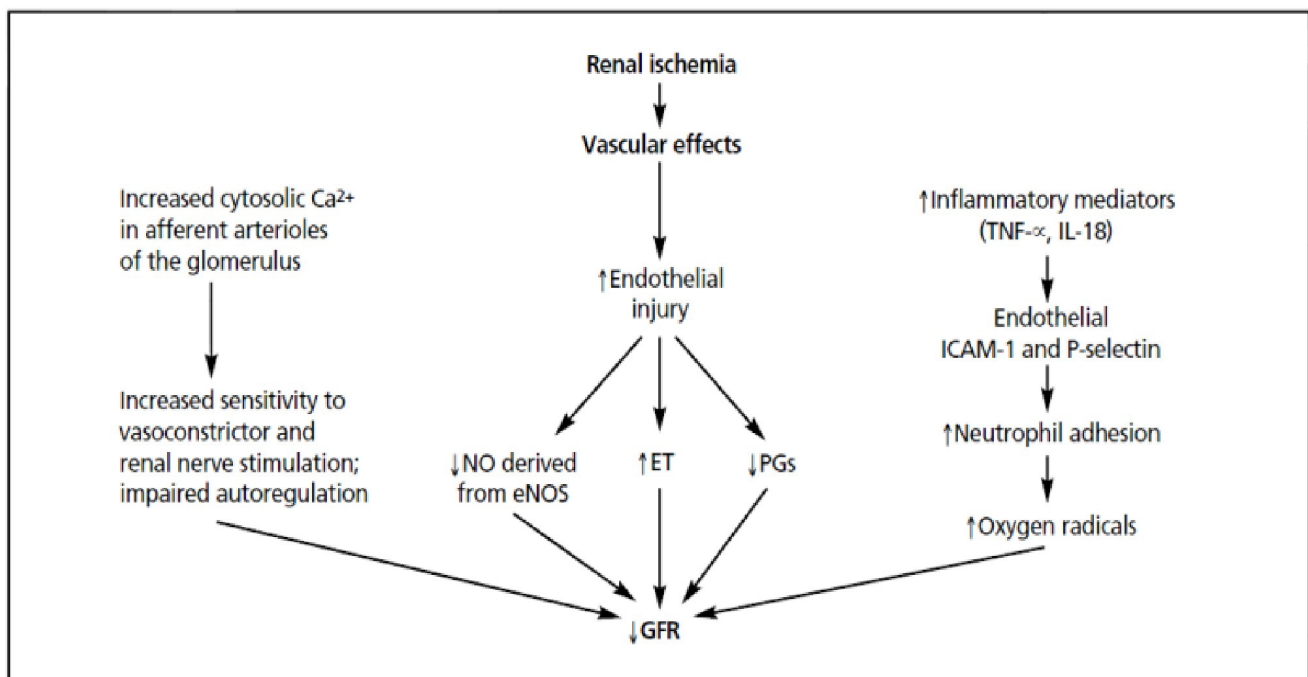


Fig. 3 Factores vasculares que contribuyen a la patología de la IRA. ET = endotelina. PGs = prostaglandinas.

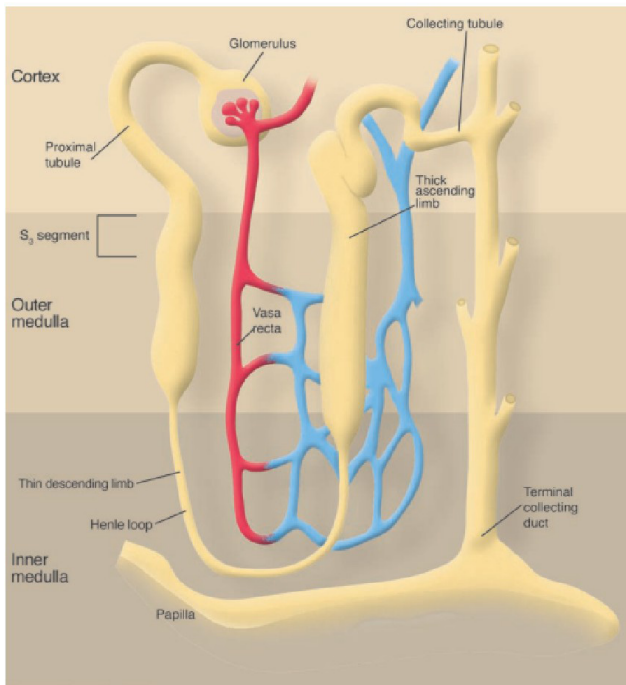


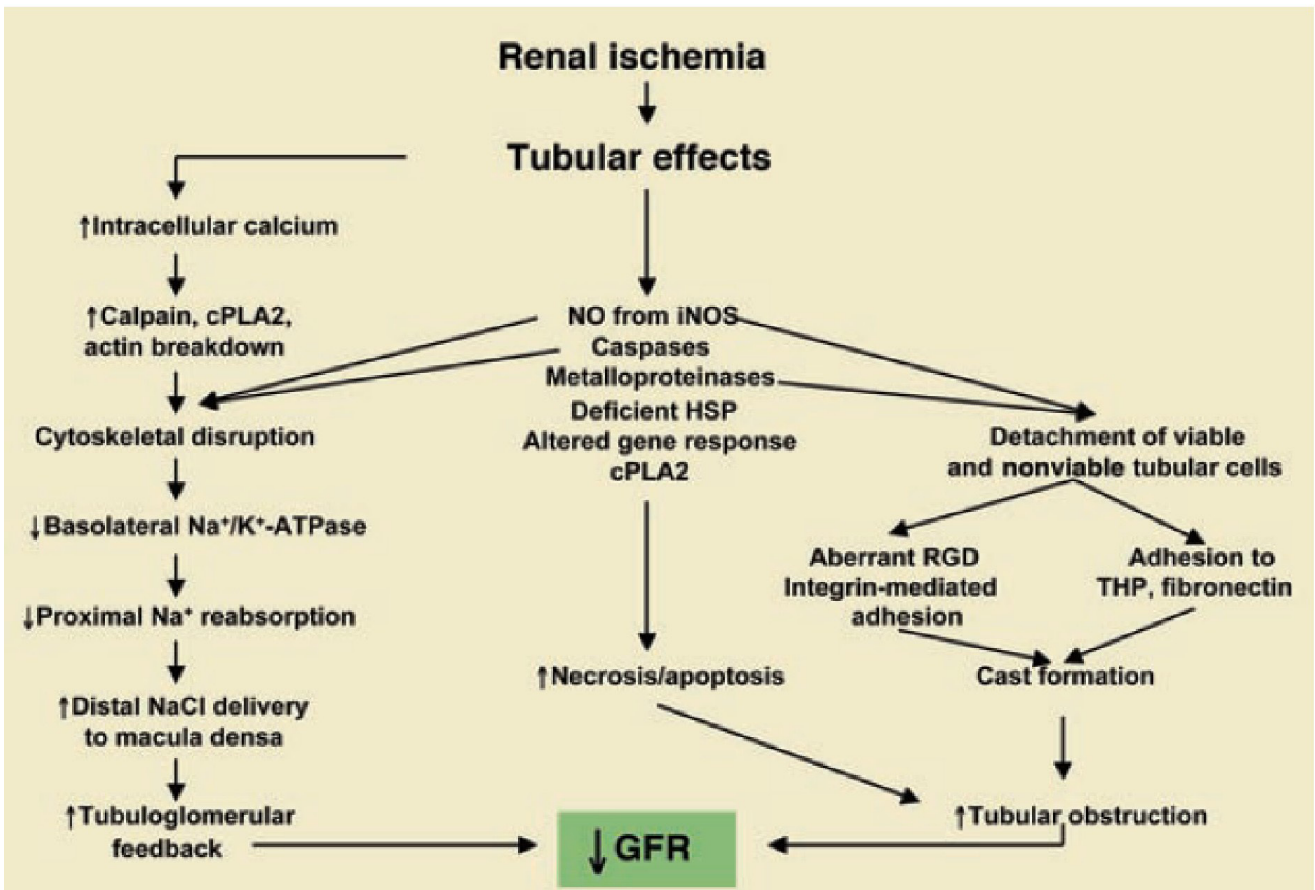
Fig. 4 Hipoxia relativa en la franja externa de la médula externa. Se observa que tanto el segmento S3 como el asa gruesa ascendente de Henle se encuentran en la misma región, sin embargo, este último segmento posee mayor maquinaria glicolítica para la síntesis de ATP que el segmento S

aumento de mediadores inflamatorios derivados de la isquemia renal como TNF- $\alpha$  e IL-18. Además de acentuar la hipoxia, la llegada de gran cantidad de leucocitos produce una **injuria oxidativa mediada por radicales libres, que incrementan la disfunción endotelial** ya existente, llevando a una disminución en la expresión de la eNOS y prostaglandinas, así como a un aumento de la endotelina.

Sin embargo, el uso de vasodilatadores que son capaces de restablecer el flujo sanguíneo renal tanto en animales como en humanos con una IRA ya establecida, no han sido exitosos en aumentar los valores de VFG. Es por esto que en los últimos años, la búsqueda de los mecanismos fisiopatológicos de la IRA intrínseca se han centrado primordialmente en el túbulo renal.

- **Alteraciones tubulares:** se resume en la **Figura 5** (abajo).

Fig. 5 Efectos de la isquemia en los túbulos renales en la patogenia de la IRA.



### Cambios estructurales

Una de las principales características de la IRA intrínseca, es la disminución en la reabsorción de sodio y agua, asociado a un desprendimiento de células epiteliales y el ribete en cepillo del túbulo proximal, que se pueden observar en la orina. Es fundamental comprender que estos cambios estructurales serán los responsables de algunas de las principales alteraciones descritas más adelante.

Los estudios han demostrado la existencia de alteraciones estructurales a nivel del citoesqueleto del túbulo proximal. En condiciones de hipoxia, se ha observado la **traslocación de la bomba Na/K ATPasa desde la cara basolateral hacia la apical**, lo cual explicaría la alteración en la reabsorción de sodio. El mecanismo subyacente a esta traslocación ha sido de gran interés científico. Existe evidencia de la participación de la cistein-proteasa calpaina (calcio-dependiente, activada por la falta de ATP), en la degradación de proteínas como espectrina y ankirina, logrando desestabilizar la unión de la bomba Na/K ATPasa a la actina citoplasmática, lo que explicaría la **pérdida de polaridad**. Además se ha visto que existe una vía de activación de la calpaína independiente de calcio, durante la hipoxia.

Por otra parte, la calpaína es capaz de producir la pérdida del ribete en cepillo del túbulo proximal, y la traslocación de integrinas desde basolateral hacia apical, generando un desprendimiento de células viables y no viables. Estas últimas se generan primariamente de la **APOPTOSIS gatillada por la isquemia** mantenida, a través de la activación principalmente de la caspasa-3, y cuyo principal estímulo es el aumento del calcio citosólico, mientras que la necrosis tiene un papel secundario.

### Obstrucción tubular

Histológicamente, es posible observar en pacientes con IRA intrínseca la existencia de acúmulos celulares en el lumen de los túbulos distales, compuestos por células viables, apoptóticas y necróticas del epitelio tubular proximal, restos de membranas, y matriz extracelular.

El principal mecanismo mediante el cual se generan la obstrucción tubular, se relaciona con la existencia de una proteína llamada Tamm-Horsfall (THP). Esta proteína es secretada a nivel del asa ascendente gruesa de Henle, y en presencia de

elevadas concentraciones de sodio intraluminal es capaz de polimerizarse y alcanzar un estado de gel, que proporciona el ambiente propicio para la formación de acúmulos intratubulares.

Recordemos que la obstrucción tubular es uno de los factores capaces de modificar la VFG mediante un aumento de la presión hidrostática de la cápsula de Bowman (ver "regulación de la VFG"), sin embargo, la magnitud de este cambio no es capaz de explicar por sí solo la disminución de la VFG observada, la cual suele alcanzar valores menores al 10% del normal.

### Aumento del Feedback túbulo-glomerular:

La disminución en la reabsorción de sodio a nivel proximal, se relaciona con un aumento importante de la llegada de sodio a nivel de la mácula densa. Cabe mencionar que el sodio reabsorbido a nivel del segmento S3 corresponde a cerca de un 60% del total del túbulo proximal.

Como analizamos anteriormente, el aumento del NaCl a nivel de la mácula densa, genera vasoconstricción de la arteriola aferente. Estudios mediante micropunciones a nivel de nefrones aislados, han demostrado que **este mecanismo sería el que tiene mayor impacto en la disminución de la VFG**, sin embargo, se estima que solo explicaría un 50% de la baja. No obstante, el aumento en la sensibilidad a los vasoconstrictores a nivel de la arteriola aferente, actuaría de manera sinérgica disminuyendo la VFG, al aumentar la sensibilidad al feedback túbulo-glomerular.

A pesar de lo anterior, debemos considerar un potencial efecto benéfico del feedback túbulo-glomerular, que consistiría en una disminución de la llegada de sodio al epitelio tubular proximal, disminuyendo así la necesidad de un transporte de sodio ATP-dependiente y consecuentemente disminuyendo la susceptibilidad a la isquemia.

### Retrodifusión

La pérdida de células epiteliales del túbulo proximal y/o la pérdida de tight junctions durante la isquemia renal, serían responsables de fugas desde el lumen tubular de vuelta hacia la sangre. Este mecanismo se traduce en la reabsorción de sustancia que no son reabsorbibles fisiológicamente como es el caso de la creatinina o la inulina, por lo cual, al estimar la VFG obtendremos valores menores a los realmente

filtrados. **Se produce una ineficiencia de la VFG.** Debe quedar claro, sin embargo, que la extensión del daño tubular en humanos es muy baja, por lo que este mecanismo sólo sería capaz de explicar en el mejor de los casos un 10% de la disminución de la VFG. En trasplantes renales cadavéricos, por otra parte, existiría mayor daño y por ende, mayor relevancia de la retrodifusión.

### **Daño oxidativo por reperfusión**

Existen claras evidencias de que la iNOS contribuye a la injuria renal durante la IRA intrínseca. Esta enzima es inducida durante la isquemia siendo capaz de producir grandes cantidades de óxido nítrico (NO), el cual al reaccionar con especies reactivas como el anión superóxido, produce peroxinitrito y genera daño tubular. A nivel glomerular en tanto, la eNOS tiene un efecto protector del daño tubular que podría ser mayor al daño generado por la iNOS, lo que se deduce de que la administración de inhibidores inespecíficos de la NOS empeoran el daño tubular.

Por otra parte, la isquemia produce una acumulación de productos derivados de la metabolización del ATP, como es el caso de la hipoxantina. Al mismo tiempo, durante la isquemia se sintetiza una enzima que será responsable de gran parte del daño por reperfusión, la xantina oxidasa (XO), catalizando la formación de especies reactivas del oxígeno (EROs) usando al oxígeno de la reperfusión y la hipoxantina como sustratos.

En adición, existen evidencias que muestran que antioxidantes como la enzima superóxido dismutasa (SOD), son capaces de disminuir el daño oxidativo.

Es importante enfatizar que si bien un gran porcentaje del daño oxidativo se genera al momento de la reperfusión, la congestión vascular contribuye de manera importante al daño oxidativo a través de la llegada de leucocitos citotóxicos.

### **Curso temporal de la IRA intrínseca**

**Fase de iniciación:** En esta etapa existe una disminución de la VFG principalmente mediada por el factor desencadenante de la isquemia renal (hipovolemia, disminución del VAE, entre otros), que se acompaña de los cambios estructurales descritos previamente (primer reflejo de la isquemia a nivel renal). Dura aproximadamente 1 día.

**Fase de extensión:** En esta etapa, las alteraciones vasculares como la congestión medular, acentúan la disfunción celular generada por los cambios estructurales. El efecto del feedback túbulo-glomerular toma mayor importancia y la VFG llega a los valores en los que se estabilizará (5-10 ml/min). Dura aproximadamente 2 días y suele ser el momento en que los pacientes consultan.

**Fase de mantención:** En esta etapa muchas veces ya se encuentra resuelta la alteración hemodinámica que originó el trastorno, sin embargo, la disfunción continua. En esta etapa siguen siendo muy importantes las alteraciones vasculares (hipersensibilidad a vasoconstrictores, congestión medular) y a demás adquiere un papel importante el daño oxidativo por reperfusión. Dura generalmente entre 1 y 2 semanas.

**Fase de recuperación:** Si bien se considera que en general las IRA son reversibles, esto depende de la magnitud de la causa originaria y de las condiciones individuales de cada individuo, por lo que esta etapa no es constante. Aquí, las células epiteliales son capaces de desdiferenciarse y cubrir zonas que perdieron su epitelio, para más tarde rediferenciarse y adquirir la polaridad normal del epitelio tubular. Ocurre un aumento paulatino de la VFG, sin embargo, puede complicarse por ejemplo con una diuresis excesiva por una recuperación epitelial tardía respecto de la recuperación de la VFG.

### **Alteraciones bioquímicas**

De igual manera que en la IRA prerrenal, el análisis de laboratorio de estos pacientes incluye varias alteraciones, que observamos en la Tabla 1.

Las principales alteraciones en los pacientes que sufren de IRA intrínseca ya han sido analizadas. La orina de estos pacientes será hipoosmolar, con valores menores a 400 mOsm/L debido a la escasa reabsorción de agua, acompañado de valores elevados de sodio urinario (>40mEq/L) y FeNa > 2% a causa de la reabsorción de sodio disminuida. De la misma forma encontramos valores >35% en la FeUrea. Por su parte, la relación orina/plasma de creatinina se encuentra disminuida (<20) debido a la retro-difusión de esta molécula, al igual que la relación BUN/Crea (<20). En este último caso se suma el hecho de que la reabsorción de urea también se encuentra disminuida.

## IRA postrenal

Aproximadamente un 10% de los casos de IRA corresponden a causas postrenales. Éstas suelen generar disminución de la VFG por motivos mecánicos, impidiendo el flujo urinario normal a través de obstrucciones que pueden ser del sistema urinario (tumores, litiasis) o extraurinarias (tumores, fibrosis retroperitoneal).

La ultrasonografía tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 95% para el diagnóstico de estas obstrucciones, y el tratamiento es en muchos casos invasivo (instalación de sondas, cirugías, entre otros), y suelen revertir completamente la alteración si se logra una correcta recanalización del flujo.

### Bibliografía

1. Rose, BD. Pathophysiology of Renal Disease. McGraw-Hill, New York, 1987.  
Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365(9457):417.
2. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(8):2178.
3. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73.
4. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008; 73(5): 538.



# ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

## CHRONIC KIDNEY DISEASE

Nicolás Zugbe\*

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Resumen

#### Contacto

La insuficiencia renal crónica se define como un proceso de disminución irreversible, intensa y progresiva del número de nefronas y por ende, de la función renal en su conjunto.

Hay varios factores que contribuyen en la perpetuación y progresión del daño renal, entre ellos la proteinuria, inflamación, dislipidemia, anemia e hipertensión arterial.

El desarrollo de una insuficiencia renal crónica, conlleva a la aparición de otros trastornos de forma secundaria, que son tan relevantes como la misma IRC. Destacan la enfermedad coronaria, la HTA, la anemia, el desorden mineral-oseo y los desordenes hidro-electrolíticos.

El siguiente apunte describirá en detalle lo anteriormente presentado.

*Palabras clave: Riñón, Enfermedad Renal Crónica, Función renal.*

### Abstract

Chronic renal failure is defined as a process of irreversible decline, intense and progressive nephron number and hence of kidney function as a whole.

Several factors contribute to the perpetuation and progression of renal damage, including proteinuria, inflammation, dyslipidemia, anemia and hypertension.

The development of chronic renal failure, leads to the appearance of other disorders secondarily, they are as relevant as the same IRC. Highlights include coronary heart disease, hypertension, anemia, mineral-bone disorder and hydro-electrolytic disorders.

The next point as described in detail previously presented.

*Key words: Kidney, chronic kidney disease, renal function.*

## Introducción

Para comprender los procesos subyacentes en la insuficiencia renal crónica recordaremos de forma breve las principales funciones del riñón en nuestro cuerpo, a este conjunto lo denominaremos función renal:

- Excreción de metabolitos nitrogenados y otros compuestos: El riñón se encarga de excretar metabolitos endógenos como urea, creatinina, ácido úrico y hormonas y también metabolitos exógenos como fármacos.

- Conservación de solutos orgánicos importantes para el organismo: Como aminoácidos y glucosa.

- Regulación de la osmolaridad plasmática: El riñón es un órgano blanco de la hormona vasopresina, de esta manera es capaz de regular la osmolaridad a través de la excreción renal de agua.

- Regulación del volumen circulante efectivo: El volumen circulante efectivo y la presión arterial dependen directamente de la regulación del balance de Na<sup>+</sup>. El riñón controla la excreción de Na<sup>+</sup> bajo la influencia de importantes vías homeostáticas como el sistema simpático, renina-angiotensina-aldosterona y atriopeptina entre otros.

- Regulación del balance ácido-base: El riñón juega un rol clave en la mantención del pH del medio interno, a través de la reabsorción y regeneración de bicarbonato.

- Regulación del balance de potasio: Mantener el K<sup>+</sup> en equilibrio es fundamental para resguardar las funciones de diversos parénquimas: nervioso, cardíaco, renal, muscular estriado, etc. Dentro de esta función, el riñón ayudado con la hormona aldosterona juegan un rol principal.

- Regulación del balance calcio fósforo: El riñón es órgano blanco de hormonas como la parathormona (PTH) y también participa en la síntesis de calcitriol, de este modo este órgano participa activamente en los procesos de regulación del balance calcio fósforo y mineralización ósea.

- Función endocrina: En el riñón ocurre la síntesis de múltiples hormonas, como la eritropoyetina que juega un rol clave en la eritropoyesis y el calcitriol, que como mencionamos en el punto anterior, participa en la regulación del balance calcio fósforo regulando la absorción intestinal de Ca<sup>2+</sup>. Hay enzimas proteolíticas como la renina y calicreína que

participan en la regulación de la presión arterial y el balance de Na<sup>+</sup>, la primera es el componente limitante para la síntesis de angiotensina II en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la segunda es esencial en la formación del péptido bradicinina (1).

El concepto insuficiencia renal crónica se define como un proceso de disminución irreversible, intensa y progresiva del número de nefrones y por ende, de la función renal en su conjunto. Esto es fundamental para diferenciarlo de la insuficiencia renal aguda en dónde la pérdida de la función renal puede ser reversible (2).

Esta breve revisión tiene el objetivo de ser una invitación a motivar a los alumnos en el tema y a orientar el estudio y bajo ninguna circunstancia reemplaza los contenidos adquiridos en clases. Se describirán los primeros modelos experimentales mediante los cuales se comenzó a estudiar la insuficiencia renal, se analizarán los principales factores progresores de la enfermedad renal crónica con modelos actualizados y finalmente se expondrán las complicaciones más frecuentes que padecen estos pacientes con su sustrato fisiopatológico.

## Primeros modelos

Desde la década de los 60's se han realizado estudios para poder comprender cómo y qué es lo que gatilla una insuficiencia renal crónica. Un modelo experimental bastante popular es el de la nefrectomía 5/6, esto quiere decir que a un animal de experimentación le resecan un riñón y 2/3 de otro, dejándolo sólo con 1/6 de riñón funcional, de esta forma se puede recrear experimentalmente una situación de pérdida de número de nefronas. Después de un tiempo se sacrifica el animal y se estudian los cambios existentes en este remanente y se comparan con los riñones de ratas controles.

En un estudio de 1974, Shimamura comparó los cambios ultraestructurales en el tiempo a la microscopía óptica y electrónica en ratas nefrectomizadas 5/6 versus controles. Dentro de los cambios significativos se encontró que las ratas nefrectomizadas presentaban una hipertrofia y fibrosis progresiva de los glomérulos, fusión de pedicelos e incremento de la matriz mesangial. Esta

experiencia sugiere que el daño es secuela de la sobrecarga funcional de las nefronas remanentes (3).

En otro trabajo de 1964 (4), investigadores estudiaron en perros qué ocurría cuando removían un riñón y encontraron que al efectuar esto, el otro riñón realizaba una respuesta adaptativa, hipertrofiándose y aumentando la velocidad de filtración glomerular (VFG) de cada nefrona. En este estudio los autores concluyen que la VFG y la masa renal son variables inversamente proporcionales entre sí.

Se describieron otros fenómenos que aparecían en estos modelos experimentales, tales como el aumento de la excreción urinaria de albúmina, el aumento de la presión intra-glomerular y el aumento del flujo plasmático renal efectivo. Todo esto lleva finalmente a un estado de hiperfiltración.

En base a estos fenómenos y otros más, un nefrólogo estadounidense de apellido Brenner postula su teoría que permite explicar la progresión del daño renal crónico. Él decía que una injuria renal estaba asociada a una pérdida en el número de nefronas, de este modo las nefronas remanentes desarrollaban una respuesta compensatoria aumentando su velocidad de filtración glomerular. Al haber menos nefronas se genera un estado de hipertensión sistémica que aumenta la presión del capilar glomerular y de esta forma la nefrona hiperfiltra. Esta respuesta compensatoria genera un daño renal, creando un círculo vicioso, en donde la adaptación perpetúa el daño inicial. (**Figura 1**, abajo.)

### Mecanismos de progresión del daño renal

En base a lo descrito, existen mecanismos que hacen que la respuesta adaptativa del riñón frente a una

injuria, más que ser una solución definitiva, sean claves en la perpetuación del problema. A estos factores se les han identificado como actores claves en el proceso de progresión del daño renal.

#### Proteinuria e Inflamación:

Existe una creciente evidencia que la alteración de la permeabilidad del capilar glomerular causa una disfunción tubular. La proteinuria es la traducción clínica de un malfuncionamiento del glomérulo y este paso de proteínas dentro del ultrafiltrado activa las células tubulares estimulando la producción de factores de transcripción y sobreexpresión de citoquinas fibrogénicas y quimioquinas (5).

Factores de transcripción como el NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) y AP-1 (activated protein-1) regulan la expresión de una diversa gama de citoquinas, factores quimiotácticos y proteínas de matriz extracelular que están involucrados en inflamación, respuesta inmunológica y proliferación celular (6). Información reciente ha mostrado que el NF- $\kappa$ B se encuentra activado en los túbulos y glomérulos de una amplia variedad de modelos experimentales de daño renal crónico. De este modo, al inducir proteinuria en animales de experimentación se ha encontrado inflamación del intersticio renal y un fenómeno tubular de up-regulation de diversas quimioquinas y factores de inflamación inducidos por la activación de NF- $\kappa$ B, como MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), osteopontina (OPN) y TGF- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ ) (7,8).

En estudios realizados en humanos, donde evaluaron el grado de activación de NF- $\kappa$ B de acuerdo a diversas nefropatías proteinúricas y no proteinúricas se encontró que los niveles de expresión de NF- $\kappa$ B en células tubulares renales era mayor a medida que

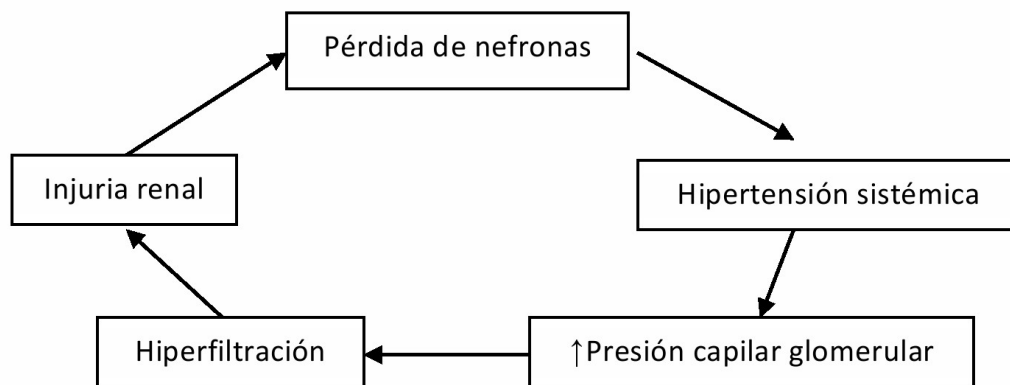


Figura 1. Esquema del modelo de Brenner.

mayor era el grado de proteinuria (6). En modelos experimentales de injuria renal, caracterizados por una proteinuria severa se ha visto que existe sobreexpresión de quimioquinas dependientes de NF- $\kappa$ B como MCP-1, RANTES y ONP y de péptidos vasoactivos como angiotensina II (Ang II) y endotelina 1 (ET-1) contribuyendo estos últimos a la elevación de la presión arterial, con el consecuente aumento de la presión del capilar glomerular, exacerbando y favoreciendo aún más la hiperfiltración de proteínas (9).

Por otro lado el TGF- $\beta$ , es el paradigma de las citoquinas profibróticas, su rol en la fisiopatología de la enfermedad renal crónica ha sido investigado ampliamente. TGF- $\beta$  estimula la transcripción de múltiples genes de matriz extracelular en distintas células del parénquima renal (células mesangiales, tubulares y endoteliales)(10). En la fibrosis renal, los fibroblastos son estimulados y diferenciados a través de un proceso conocido como transición epitelio-mesenquimática, mecanismo guiado principalmente por TGF- $\beta$  (11). Algunos de los efectos profibróticos de TGF- $\beta$  son mediados a través de un factor de crecimiento llamado CTGF (Connective tissue growth factor), por ejemplo, esta citoquina estimula la proliferación renal de fibroblastos, que conlleva a una mayor síntesis de matriz extracelular. Otra de las funciones demostradas de este factor de crecimiento es la inhibición de la sintasa de óxido nítrico (NOS) contribuyendo a la disfunción endotelial de los capilares de este territorio (12).

Existe evidencia que muestra que la Ang II regula la producción de mRNA de TGF- $\beta$  en cultivos de células de músculo liso (13). En otro estudio se mostró que la Ang II estimula la síntesis de TGF- $\beta$  en células renales (14). También se ha documentado que las células tubulares renales se hipertrofian y disminuyen su proliferación cuando son expuestas a Ang II, este efecto se asoció a un incremento en la síntesis de colágeno tipo IV mediado por TGF- $\beta$  (15).

De este modo tenemos al eje renina-angiotensina-aldosterona como un actor importante dentro de la patogenia de la enfermedad renal crónica, tanto por sus funciones vasopresoras (involucradas directamente con la hipertensión sistémica e hiperfiltración de proteínas) como por su rol dentro de la fibrosis renal. Esto último es de cardinal importancia, puesto que la intervención farmacológica de este eje (especialmente a nivel de

la enzima convertidora de angiotensina y receptores de angiotensina II) constituye uno de los pilares fundamentales en el manejo moderno de esta enfermedad. (Figura 2).

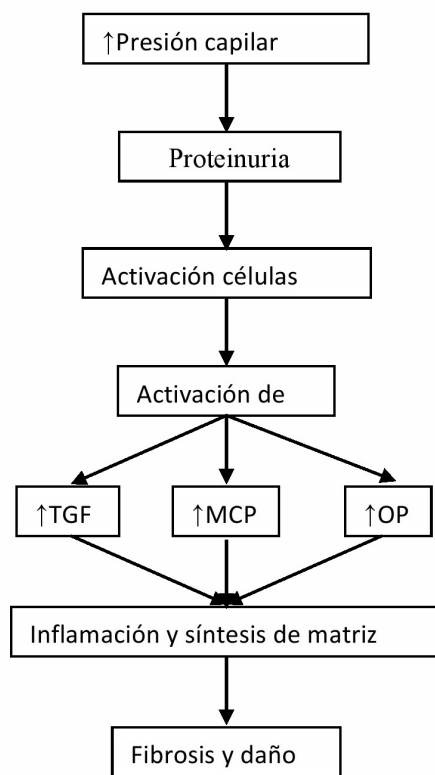


Figura 2. Fisiopatología de la fibrosis renal por proteinuria.

#### Anemia:

Como describimos anteriormente, el riñón juega un papel clave en la mantención de la masa de eritrocitos en el organismo a través de la producción de eritropoyetina, una hormona que estimula la producción de hematíes en la médula ósea roja. Dentro del contexto de una insuficiencia renal crónica tenemos una anemia, donde el déficit de producción de eritropoyetina junto a la acumulación de diversos metabolitos contribuyen a la génesis de ésta.

Está descrito que la anemia es un factor de riesgo independiente de progresión de enfermedad renal crónica. La hipótesis que explica este fenómeno involucra a la hipoxia como un actor fundamental en el daño túbulo-intersticial asociado a enfermedad renal crónica, y por ende, a su progresión.

Estudios in vitro y en animales muestran que la hipoxia renal induce la transcripción de factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) en el riñón. Este factor de transcripción induce la síntesis de proteínas como

hemo-oxigenasa (HO), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), matriz extracelular y genes apoptóticos. Todo esto contribuye a la activación de fibroblastos renales que conlleva a la producción aumentada de colágeno. Por otro lado, un estado de anemia lleva consigo un incremento en la respuesta simpática renal secundaria a la hipoxia renal, resultando en un aumento de la presión del capilar glomerular y con ello a una mayor hiperfiltración de proteínas (16).

En conclusión, la anemia actúa como progresor a través de la inducción de HIF-1 y de un aumento del tono simpático renal, teniendo como vía final común el incremento de la fibrosis del parénquima renal.

### **Dislipidemia:**

Es muy frecuente que los pacientes insuficientes renales tengan alteraciones en el metabolismo lipídico, y se sabe que acarrea una declinación más rápida de la función renal. (17) Está demostrado que en este grupo de pacientes existe una mayor síntesis hepática de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y presencia de partículas pequeñas y densas enriquecidas de triglicéridos. Además tienen una disminución en la síntesis de lipoproteínas de alta densidad (HDL), con ello disminuyendo el transporte reverso de colesterol desde membranas periféricas para su excreción hepática. Todo esto acarrea un alto riesgo de aterogénesis. (18)

Dentro del contexto de una dislipidemia, los macrófagos renales captan lipoproteínas por una vía no mediada por receptor, transformándose en células espumosas. Estas células al activarse generan grandes cantidades de anión superóxido, oxidando a las LDLs y estas lipoproteínas oxidadas estimulan fuertemente la producción de citoquinas inflamatorias y fibrogénicas. (18) Esto acarrea a una injuria glomerular produciendo proteinuria. (19)

La proteína de unión al elemento de respuesta de esteroides (SREBP, Sterol response element binding protein) es un factor nuclear que ha cobrado importancia en investigaciones para explicar el daño renal en pacientes diabéticos (20). Esta proteína es un factor de transcripción que actúa fisiológicamente como un sensor de lípidos en el intracelular. Al disminuir la concentración de lípidos en la célula, este factor es clivado proteolíticamente en el aparato de Golgi y termina translocándose al núcleo. Dentro

del núcleo induce la expresión de múltiples genes involucrados en el transporte y metabolismo de lípidos, como receptores de lipoproteínas, HMG-CoA reductasa (enzima que cataliza la síntesis de colesterol), enzimas involucradas en la síntesis de ácidos grasos, etc (21).

En ratas no diabéticas ni dislipidémicas, la sobreexpresión en el riñón de SREBP genera acumulación de lípidos en el parénquima renal, junto a una expresión aumentada de factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Todo esto conduce a hipertrofia renal, acumulación de proteínas de matriz extracelular y expansión mesangial resultando finalmente en glomerulosclerosis y proteinuria (22). En contraste, en ratas knock-out para este gen, sometidas a dietas ricas en lípidos, la expresión renal de VEGF, PAI-1, TGF- $\beta$ , como de proteínas de matriz extracelular como colágeno IV y fibronectina son prevenidas (23).

Estudios experimentales en animales diabéticos tipo 2 han demostrado que la suplementación de ácidos grasos omega 3 atenúa la acumulación de lípidos renales a través de una inhibición de la expresión de SREBP-1 en el riñón y por otro lado aumenta la oxidación de ácidos grasos a través de la inducción del receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR). De esta manera los animales suplementados atenuaron la albuminuria y la hiperfiltración renal (24).

Como corolario, los lípidos están involucrados en la patogénesis de la enfermedad renal crónica, acelerando la progresión del daño renal a través de mecanismos que estimulan la acumulación renal de lípidos, mediadores inflamatorios, factores de crecimiento y especies reactivas de oxígeno dando como resultado esclerosis glomerular, hiperfiltración y proteinuria, sin dejar de lado el hecho que la dislipidemia no es sólo una causa de la enfermedad renal, sino también una consecuencia, conformando un círculo vicioso. (Figura, pág. siguiente)

### **Hipertensión**

El mecanismo fisiopatológico por el cual se produce hipertensión arterial en enfermedades renales crónicas es complejo. Este involucra la activación

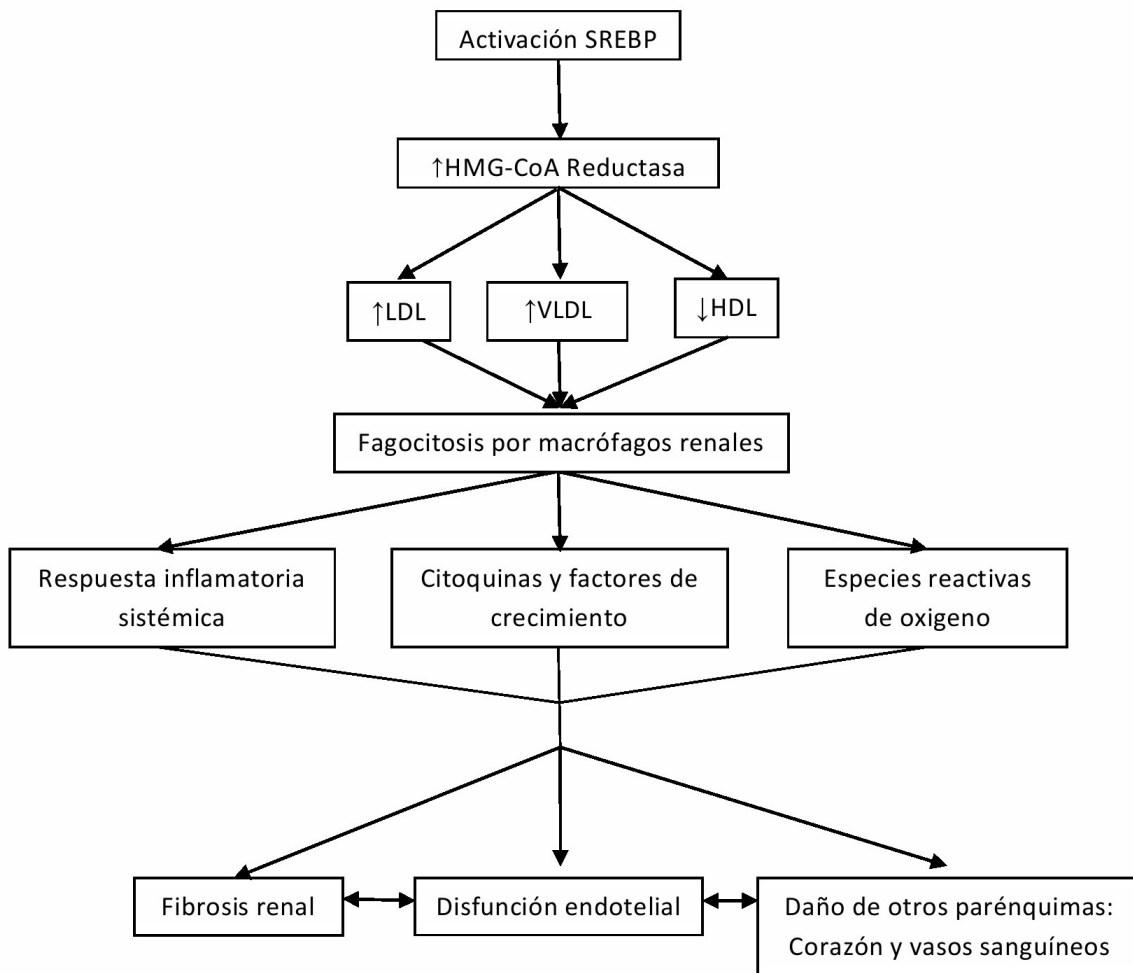


Figura 3. Hipótesis propuesta que explica la progresión del daño renal en nefrópatas dislipidémicas.

del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona, retención de sodio con la consecuente expansión del líquido extracelular y la disminución en la producción de sustancias vasodilatadoras. Además dentro de este contexto los mecanismos encargados de regular la presión intraglomerular en el riñón se encuentran alterados, produciendo que los aumentos de presión sistema acarreen aumentos de presiones glomerulares.

El aumento de la presión glomerular trae consigo daño en el endotelio, generando disfunción endotelial. Este fenómeno acarrea hiperfiltración de proteínas, el cual produce cambios estructurales y funcionales en las células mesangiales y tubulares proximales. Estas células se vuelven inmunocompetentes, secretoras de citoquinas, factores de crecimiento y mediadores inflamatorios, resultando finalmente en el recambio de tejido renal funcional por tejido fibroso (25).

Como mencionamos anteriormente, el eje renina-angiotensina-aldosterona juega un rol importantísimo en la progresión del daño renal. Esto es apoyado por los efectos renoprotectores de los IECA y ARA II.

### Trastornos asociados a enfermedad renal crónica

#### Enfermedad coronaria.

La relación entre enfermedad coronaria e insuficiencia renal crónica terminal es clara, de hecho, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en este grupo de pacientes, teniendo un 10% de mortalidad anual en pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal, incluso en un estudio comprobaron que el decremento moderado de la función renal aumenta significativamente el riesgo de aterosclerosis coronaria, aumentando de

este modo la probabilidad de padecer un evento cardiovascular (26).

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar este fenómeno, como la rigidización de grandes vasos, desarrollo de aterosclerosis acelerada y sobreactividad del sistema simpático. Dentro de estas alteraciones, el rol de los factores progresores es protagónico: La hipertensión arterial, la dislipidemia, el eje RAA y la proteinuria con sus repercusiones inflamatorias sistémicas juegan un papel central dentro del desarrollo de aterosclerosis (27).

### **Hipertensión arterial.**

Como se describía previamente, la hipertensión es una causa de nefropatía crónica y a su vez una consecuencia. La enfermedad renal genera una serie de defectos que predispone al organismo a mantener presiones arteriales elevadas.

Ya habíamos descrito que la ATII se encuentra aumentada en estos pacientes, tendiendo a una mayor vasconstricción, proliferación de fibroblastos y fibrosis. La presión arterial elevada produce disfunción endotelial, esto significa que la producción de factores vasoconstrictores, como la endotelina-1, es mayor que la producción de vasodilatadores, como el óxido nítrico (28).

### **Desórdenes minerales y óseos**

Los desórdenes del metabolismo mineral y óseo son comunes en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y estos se asocian a una calcificación de estructuras cardiovasculares, incrementando el riesgo de complicaciones y muerte (29).

La enfermedad renal crónica se caracteriza por una disminución en la excreción de fosfato con el consecuente aumento de la fosfemia, además en el riñón se encuentra la  $1\alpha$ -hidroxilasa, enzima fundamental en convertir la vitamina D a su forma activa 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)D3). En insuficiencia renal crónica existe una disminución de los niveles de 1,25(OH)D3 y calcio sérico y disminución en la absorción intestinal de calcio. La hiperfosfemia, hipocalcemia y disminución de los niveles de vitamina D producen un incremento en la secreción de hormona paratiroidea. Los elevados niveles de fósforo incrementan la producción de una hormona fosfatúrica por parte de los osteocitos

llamada FGF-23. Esta hormona inhibe la síntesis renal de 1,25(OH)D3 y esto contribuye a la elevación de la hormona paratiroidea (30). El hiperparatiroidismo está presente en gran parte de los enfermos renales crónicos y se encuentra independientemente asociado aun incremento de mortalidad cardiovascular (29).

### **Anemia**

La anemia es común en pacientes con enfermedad renal, especialmente en aquellos con diabetes y estadios avanzados de insuficiencia renal. La anemia obedece a causas multifactoriales, entre las que encontramos una disminución en la síntesis de eritropoyetina, deficiencia de hierro por baja ingesta, pérdidas sanguíneas y una disminución de la vida media de los eritrocitos por factores extracorpúsculos (31).

### **Desórdenes electrolíticos y ácido base.**

El riñón generalmente es capaz de compensar la pérdida de nefronas funcionales y mantener un balance electrolítico y ácido base adecuado. Cuando la VFG cae bajo 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> el riñón ya se ve sobrepasado en sus mecanismos compensatorios para mantener un balance de sodio neutro, tendiendo a un balance positivo, es decir que los ingresos de Na<sup>+</sup> sean mayores a los egresos (32). Existe una alteración en el manejo del sodio, conservándose en el organismo frente a un aumento en la ingesta y disminuyendo la excreción frente a ingresos disminuidos. Esto acarrea una expansión del LEC junto con hipertensión arterial.

La hiperkalemia es una complicación temida en estos pacientes. El cuerpo humano mantiene kalemias bastante estrechas (valores normales entre 3,5-5,5 mEq/L), esto es porque es muy eficiente en manejar sobrecargas de potasio. Los principales mecanismos para regular la kalemia en el cuerpo son a través de la carga filtrada de potasio y de la secreción de aldosterona. Al disminuir la VFG, la carga filtrada de potasio en las nefronas baja dramáticamente predisponiendo a un balance positivo de este electrolito (32).

En etapas urémicas o avanzadas de daño renal se produce una acidosis metabólica con anión gap aumentado, esto es porque el cuerpo tiende a retener

ácidos fijos o ácidos orgánicos. Por otro lado como mencionamos anteriormente, aumenta la fosfemia por una disminución en su excreción generando una disminución de la acidez titulable (33).

#### Bibliografía

1. Gallardo P, Velarde V, Vio C, Alvo M, Pacheco A, Rodrigo R, editores. *Fisiología renal y metabolismo hidrosalino*. 1 ed. Santiago: Universidad Católica de Chile; 2007.
2. Fauci AS, Braunwald E, Dennis L. editores. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 17 ed. Madrid: McGraw Hill; 2009.
3. Shimamura T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol* 1975, 79:95-106.
4. Bricker NS, Klarh S, Rieselbach RE. The functional adaptation of the diseased kidney. I. Glomerular filtration rate. *J Clin Invest* 1964, 43:1915-21.
5. Mezzano SA, Barría M, Droguett MA. Tubular NF-kappaB and AP-1 activation in human proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2001, 60:1366-77.
6. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997, 336:1066-71.
7. Eddy AA, Giachelli CM. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int* 1995, 47:1546-57.
8. Eddy AA. Interstitial nephritis induced by protein-overload proteinuria. *Am J Pathol*. 1989;135:719-33.
9. Largo R, Gómez-Garre D, Soto K. Angiotensin-converting enzyme is upregulated in the proximal tubules of rats with intense proteinuria. *Hypertension* 1999, 33:732-9.
10. Border WA, Noble NA. Cytokines in kidney disease: the role of transforming growth factor-beta. *Am J Kidney Dis* 1993, 22:105-13.
11. Rastaldi MP. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for the development of renal tubulointerstitial fibrosis. *J Nephrol* 2006, 19:407-12.
12. Yokoi H, Sugawara A, Mukoyama M. Role of connective tissue growth factor in profibrotic action of transforming growth factor-beta: a potential target for preventing renal fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2001, 38:S134-8.
13. Hahn AW, Resink TJ, Bernhardt J. Stimulation of autocrine platelet-derived growth factor AA-homodimer and transforming growth factor beta in vascular smooth muscle cells. *BiochemBiophys Res Commun* 1991, 178:1451-8.
14. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia. Autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992, 90:456-61.
15. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II induces cellular hypertrophy in cultured murine proximal tubular cells. *Am J Physiol* 1990, 259:F768-77.
16. Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2009, 32:1320-6.
17. Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2004, 24:46-53.
18. Keane WF. The role of lipids in renal disease: future challenges. *Kidney Int Suppl* 2000, 75:S27-31.
19. Wang Z, Jiang T, Li J. Regulation of renal lipid metabolism, lipid accumulation, and glomerulosclerosis in FVBdb/db mice with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005, 54:2328-35.
20. Proctor G, Jiang T, Iwahashi M. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006, 55:2502-9.
21. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002, 109:1125-31.
22. Sun L, Halaihel N, Zhang W, Rogers T, Levi M. Role of sterol regulatory element-binding protein 1 in regulation of renal lipid metabolism and glomerulosclerosis in diabetes mellitus. *J Biol Chem* 2002, 277:18919-18927.
23. Jiang T, Wang Z, Proctor G. Diet-induced obesity in C57BL/6J mice causes increased renal lipid accumulation and glomerulosclerosis via a sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent pathway. *J Biol Chem* 2005, 280:32317-32325.
24. Chin HJ, Fu YY, Ahn JM. Omacor, n-3 polyunsaturated fatty acid, attenuated albuminuria and renal dysfunction with decrease of SREBP-1 expression and triglyceride amount in the kidney of type II diabetic animals. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:1450-7.
25. Ljutić D, Kes P. The role of arterial hypertension in the progression of non-diabetic glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18:28-30.



26. Wang J, Sim AS, Wang XL. Relations between markers of renal function, coronary risk factors and the occurrence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008, 197:853-9.
27. Cho I, Min HS, Chun EJ. Coronary atherosclerosis detected by coronary CT angiography in asymptomatic subjects with early chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2010, 208:406-11.
28. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2010, 411:1412-20.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Working Group. KDIGO clinical practice guideline for diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009, 113:S1-130.
30. Nakai K, Komaba H, Fukagawa M. New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010, 23:619-25.
31. KDOQI. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007, 50:471-530.
32. Mitch WE, Wilcox CS. Disorders of body fluids, sodium and potassium in chronic renal failure. *Am J Med* 1982, 72:536-50.
33. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005, 45:978-93.



# GLOMERULOPATÍAS

## GLOMERULOPATHIES

Jaime González\*

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Contacto

jaimegonzalezmontero@gmail.com

### Resumen

Las glomerulopatías se definen como patologías que afectan al glomérulo renal, entidad anátomo-funcional del riñón. Estas enfermedades son cuadros clínicos frecuentes, que llevan a un gran número de consultas en servicios pediátricos y de adultos, y que están asociadas a variadas complicaciones. Suponen un gran desafío diagnóstico y de tratamiento. Las glomerulopatías pueden ser causadas por mecanismos inmunológicos (caso en el que se llaman glomerulonefritis – GN) y no inmunológicos. Existen cinco entidades clínicas por las cuales se presentan estas enfermedades: el síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, hematuria o proteinuria aislada, la GN crónica y la GN rápidamente progresiva. La patogenia de las GN se puede explicar por 4 grandes mecanismos: daño glomerular por anticuerpos anti-membrana basal glomerular, daño glomerular por depósito de complejos antígeno-anticuerpo, daño glomerular por mecanismo inmunológico, pero sin marcadores específicos, y daño glomerular por mecanismo no inmunológico. Además, las GN se clasifican según sus características histopatológicas en proliferativas (con gran inflamación glomerular, que se presentan típicamente como síndrome nefrítico o GN rápidamente progresiva) y no proliferativas (con leve inflamación, que se presentan típicamente como síndrome nefrótico). En el siguiente manuscrito se revisará el tema de las glomerulopatías en extenso, tratando de establecer un esquema ordenado de estas entidades clínicas, y profundizando en los aspectos fisiopatológicos y clínicos de las mismas.

*Palabras clave: Riñón, Enfermedad Renal Crónica, Función renal.*

### Abstract

Chronic renal failure is defined as a process of irreversible decline, intense and progressive nephron number and hence of kidney function as a whole.

Several factors contribute to the perpetuation and progression of renal damage, including proteinuria, inflammation, dyslipidemia, anemia and hypertension.

The development of chronic renal failure, leads to the appearance of other disorders secondarily, they are as relevant as the same IRC. Highlights include coronary heart disease, hypertension, anemia, mineral-bone disorder and hydro-electrolytic disorders.

The next point as described in detail previously presented.

*Key words: Kidney, chronic kidney disease, renal function.*

## Introducción

El glomérulo es la unidad anatómica y funcional del riñón. Está constituido por una red de vasos capilares rodeados por una envoltura externa llamada cápsula de Bowman. La red capilar del glomérulo recibe sangre de una arteriola aferente proveniente de la circulación renal, y a diferencia de otros lechos capilares, el glomérulo drena en una arteriola eferente, en vez de una vénula.

Las glomerulopatías representan un grupo amplio de enfermedades renales, y se definen como aquellos procesos patológicos que cursan con inflamación glomerular. Estas tienen distintas etiologías, como enfermedades genéticas (como el síndrome de Alport), metabólicas (como la diabetes mellitus), de depósito (como la amiloidosis) e inmunológicas. En este último caso, estas enfermedades toman el nombre de glomerulonefritis (GN). En el presente capítulo, nos dedicaremos extensamente a estas últimas.

Cuando la lesión glomerular es el resultado de una enfermedad confinada al glomérulo, se habla de glomerulopatía primaria (GN primaria, si el mecanismo es inmunológico). Cuando las lesiones glomerulares forman parte de un cuadro sistémico, se habla de glomerulopatía secundaria (GN secundaria si el mecanismo es inmunológico). Se habla de lesión focal cuando afecta a menos del 80% de los glomérulos y, difusa, cuando afecta a más del 80%. Se habla de lesión segmentaria, cuando sólo un segmento del glomérulo presenta lesiones, y, global, cuando el glomérulo entero está afectado.

## Expresión Clínica

Las glomerulopatías se manifiestan con distintos patrones clínicos. Así, se han descrito 5 síndromes principales mediante los cuales se pueden presentar clínicamente las glomerulopatías, los que están enunciados en la **Tabla 1** (al lado).

A continuación hablaremos extensamente de cada una de estas presentaciones:

### 1. Síndrome nefrótico (SNo):

El SNo se debe a un aumento anormal de la

**Tabla 1:** Formas de presentación de las glomerulopatías.

Formas de presentación de las glomerulopatías
Síndrome nefrítico
Glomerulonefritis rápidamente progresiva
Glomerulonefritis crónica
Hematuria o proteinuria aislada
Síndrome nefrótico

permeabilidad de la membrana basal glomerular a las proteínas del plasma, que condiciona la pérdida de proteínas por orina y el desarrollo de complicaciones (**Figura 1**).

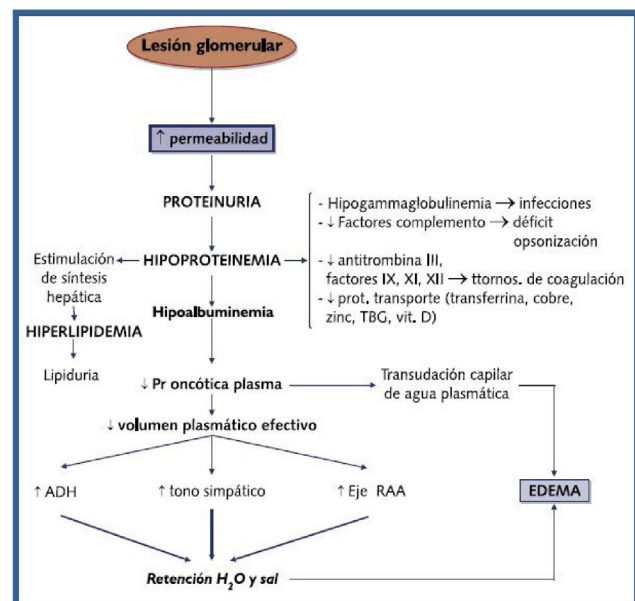


Figura 1: Esquema resumen de la fisiopatología del síndrome nefrótico. Esquema obtenido de manual CTO 6ª Ed., capítulo de Nefrología.

**Clínica:** El SNo se caracteriza por la presencia de:

- Proteinuria masiva (imprescindible para el diagnóstico). Al nivel de 3 ó 3,5 g/día (adultos) o 40 mg/hora/m<sup>2</sup> (niños).
- Hipoproteinemias, hipoalbuminemia (<2,5 g/dl).
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.
- Lipiduria, cilinduria, con o sin microhematuria.
- Edemas (muy frecuentes, aunque su presencia no sea necesaria para el diagnóstico), ascitis, poliserositis, anasarca.

- Aumento de las alfa-2 y betaglobulinas.
- Hipercoagulabilidad.
- Presión arterial disminuida. Sólo ocasionalmente alta.
- Tendencia a la oliguria.

Así, se suele denominar SNo a la combinación de proteinurias masiva, hipoproteinemia, hiperlipidemia y edema. El SNo se denomina "bioquímico" hasta que aparecen edemas, llamándose entonces SNo "clínico". El síndrome nefrótico asociado a HTA, insuficiencia renal o hematuria se denomina "impuro". En la **Tabla 2** se resumen las causas de SNo en nuestro medio.

### Complicaciones:

Las complicaciones se suelen observar en los casos con SNo grave: edemas generalizados, reducción del filtrado glomerular por debajo de 50 ml/min, proteinuria superior a 5 g/día, hipoalbuminemia severa inferior a 2 g/dl e hiperlipidemia superior a 1,5 veces el valor basal.

- **Edema:** El SNo se suele acompañar de retención de sodio y agua, cuyo grado puede oscilar desde ligeros edemas en párpados o en miembros inferiores hasta anasarca. El edema afecta a toda la anatomía, por lo que puede provocar mala absorción intestinal por edema de la pared del tubo digestivo. Aparecen en zonas de tejido laxo, generalmente párpados y zonas declives. Empiezan a ser aparentes cuando la retención de líquidos alcanza los 2 litros. Puede acompañarse de derrame pleural, peritoneal o pericárdico, llegando a veces al grado de anasarca.

- **Desnutrición proteica:** La pérdida urinaria de proteínas a una velocidad mayor que lo que el organismo es capaz de reponer, produce una progresiva depleción del "pool" proteico, lo que clínicamente y funcionalmente se traduce en una desnutrición proteica.

### - Aceleración en la progresión del daño renal:

Hoy se sabe que la proteinuria per se es un factor independiente de daño renal, de tal manera que una glomerulopatía con proteinuria masiva evoluciona más rápido a la insuficiencia renal que otra no proteinúrica.

- **Tromboembolismo:** El hígado estimulado por la reducción de la presión oncótica, aumenta la síntesis de proteína C, S y fibrinógeno y, por otro lado disminuye la actividad fibrinolítica por pérdida urinaria de antitrombina-III. Todo esto con frecuencia produce un estado de hipercoagulabilidad, con alta incidencia de trombosis venosa. La incidencia de complicaciones tromboembólicas en el SNo llega a ser del 50%. Hay trombosis en múltiples territorios, pero la entidad más importante es la trombosis de la vena renal (30%)

- **Infecciones:** Hay susceptibilidad a la infección por pérdida de inmunoglobulinas por la orina (hipogammaglobulinemia, sobre todo de IgG y, a veces, de IgA). Hay linfopenia y los linfocitos son disfuncionantes ante estímulos de mitógenos, además de descenso del factor B de la vía alterna del complemento. Las infecciones más frecuentes son:

- + Peritonitis bacteriana espontánea por *Streptococcus pneumoniae* (característica del SNo)
- + Neumonía y meningitis

- **Tubulopatías:** Resultado de la acción de la proteinuria sobre los túbulos y de la pérdida de metales por la orina.

- **Hiperlipidemia y lipiduria:** Es debida al aumento de la síntesis de proteínas en el hígado (para así de alguna forma subir la presión oncótica), descenso del catabolismo de apolipoproteína B y disminución de la lipoproteína lipasa. Hay aumento del colesterol y triglicéridos con aumento de las LDL y VLDL y

**Tabla 2:** Etiologías del síndrome nefrótico.

Etiología	Niños (%)	Adultos (%)
<b>GN de cambios mínimos</b>	83	13-28
<b>GN esclerosante y focal</b>	10.5	15-35
<b>GN membranosa</b>	3.4	30-33
<b>GN mesangiocapilar</b>	5	12
<b>Otras</b>	1.5	20

puede haber descenso de las HDL. Hay mayor riesgo de aterosclerosis que condiciona la aparición de infarto agudo de miocardio y accidentes cerebrovasculares agudos. La hiperlipidemia condiciona la aparición de lipiduria en forma de cilindros grasos, cuerpos ovals grasos y células epiteliales cargadas de lípidos (cruz de Malta).

- **Alteraciones cutáneas:** Palidez cutánea por el edema y anemia asociados. Hay fragilidad cutánea del pelo y las uñas.

- **Disminución de proteínas endógenas:** Muchas proteínas que transportan en sangre iones, vitaminas u hormonas se pierden por la orina, condicionando déficits de las sustancias transportadas.

- **Alteraciones hidroelectrolíticas:** La más importante es la hiponatremia, a menudo agravada por la hipervolemia y por el uso de diuréticos y dietas excesivamente pobres en sodio.

- **Alteraciones endocrinas:** Al perderse por el riñón la globulina unida a tiroxina, disminuyen los niveles de T4, sin que ello se traduzca en un cuadro clínico de hipotiroidismo. El 25-OH-Colecalciferol circula unido a una globulina junto a la que se pierde por orina. Al perderse el 25-OH-Colecalciferol, no hay sustrato para que el riñón sintetice el 1,25-OH-Colecalciferol (vitamina D activa biológicamente), por lo que si el tiempo de evolución del SNI lo permite, pueden aparecer elementos clínicos de déficit de vitamina D.

**2. Síndrome nefrítico (SNI):** El síndrome nefrítico se define por la presencia de hematuria glomerular, oliguria y retención nitrogenada, acompañada de hipertensión y edema, además de insuficiencia renal rápidamente progresiva y retención de agua y sal. Los edemas y la hipertensión son frecuentes, pero no constantes. Este síndrome es producido por una inflamación aguda de los glomérulos (y en menor medida, de los túbulos). Es un proceso generalmente autolimitado, que tiene tendencia a la curación en días o semanas. La hematuria y la proteinuria se deben a un daño de la pared glomerular, que permite que los hematíes y las proteínas pasen al espacio urinario, apareciendo en la orina. La hematuria puede ser macro o microscópica. El sedimento puede contener cilindros hemáticos. La proteinuria aparece, casi constantemente, en rango no nefrítico. En ocasiones tiene carácter epidémico, dentro de pequeñas comunidades. La enfermedad que típicamente cursa con este cuadro es la GN

aguda post-estreptocócica. La **Figura 2** presenta un resumen de los acontecimientos fisiopatológicos que ocurren en esta entidad clínica.

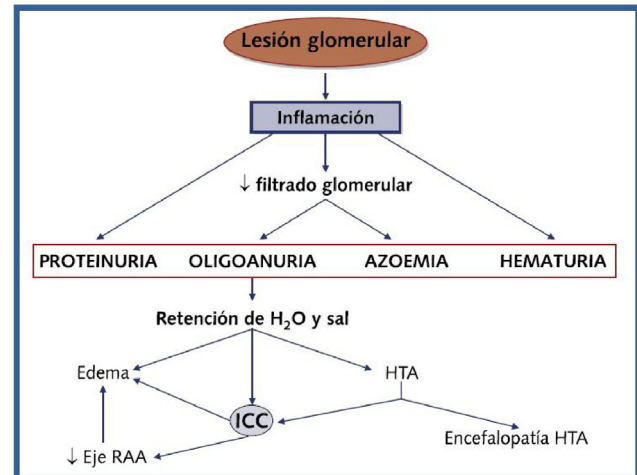


Figura 2: Fisiopatología del síndrome nefrítico. Obtenido de Manual CTO 6ª Ed., capítulo de Nefrología.

### Etiología

En la **Tabla 3** se recogen las principales causas de síndrome nefrítico. La causa típica y más frecuente de SNI es la GN post-estreptocócica.

**Tabla 3:** Etiología del síndrome nefrítico.

<b>Etiología del síndrome nefrítico</b>
GN post-infecciosa
GN membranoproliferativa
GN mesangial por IgA (E. de Berger)
Causas secundarias: LES, P. de Schönlein-Henoch, E. de Goodpasture

### Clínica:

- Hematuria macro o microscópica, con cilindros hemáticos en el sedimento de orina.

- Hipertensión arterial. Debida a la retención hidrosalina, volumendependiente, hiporreninémica. Se acompaña de EFNa <1% (parece prerrenal, pero no lo es). Puede causar encefalopatía hipertensiva e insuficiencia cardíaca.

- Edema: Se debe al incremento de la presión hidrostática vascular (a diferencia del SNI, donde se debe a un descenso de la presión oncótica vascular).

Habitual en cara, párpados y extremidades, de predominio matutino. Es infrecuente la anasarca.

- Proteinuria. No selectiva, inferior a 2 g/día.

- Oliguria e insuficiencia renal. Está presente casi siempre, pero no implica mal pronóstico.

### 3. Hematuria glomerular aislada persistente:

Presencia de hematuria de origen glomerular (con acantocitos, y ocasionalmente cilindros hemáticos), sin otro elemento de inflamación glomerular, es decir, sin HTA, ni edema, con proteinuria menor a 1g /24h, y función renal normal, estable. En caso de hematuria persistente, aislada, las posibilidades principales es que se trate de GN por IgA (lo más frecuente) o el inicio de una glomerulonefritis crónica. También puede tratarse de una GN post-estreptocócica, con persistencia de hematuria.

**4. Glomerulonefritis crónica:** Síndrome caracterizado por proteinuria y/o hematuria persistente, asociado a insuficiencia renal que progresa lentamente en años. Muchas de las glomerulopatías se pueden presentar de esta forma. El estudio incluye serología, medición de complemento, y generalmente se debe terminar en biopsia renal para confirmar diagnóstico.

### 5. Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP):

Síndrome clínico caracterizado por signos de GN, es decir, hematuria glomerular, proteinuria y cilindros hemáticos, y un deterioro rápido de la función renal que de no mediar tratamiento puede llevar a insuficiencia renal terminal en un período de días a semanas. Algunos autores lo han definido como “pérdida de función renal mayor al 50 % en < de 3 meses” en contexto de inflamación glomerular.

**Patología:** El patrón histopatológico relacionado muestra presencia de crecientes en más del 50% de los glomérulos (**Figura 3**). Estas crecientes resultan de la proliferación de células epiteliales parietales, fagocitos mononucleares y fibroblastos dentro de la cápsula de Bowman.

**Clínica:** En general, es de inicio más insidioso que el SNo, y es menos frecuente la HTA y el edema. Siempre están presente la hematuria glomerular, y proteinuria de rango variable, siendo nefrótica en menos del 30 % de los casos. Puede manifestarse solo con estos hallazgos nefrológicos, o con otros signos cuando está en el contexto de una enfermedad sistémica.

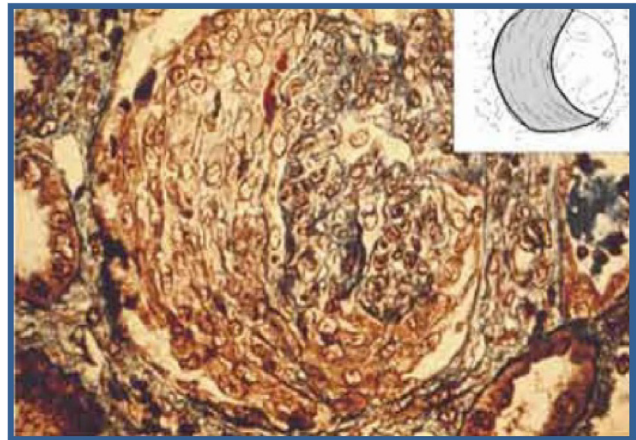


Figura 3: Histopatología de una GNRP. Obsérvese presencia de semiluna (“crescente”) en el glomérulo.

Se puede presentar en tres escenarios clínicos principales:

- Inicialmente como SNI, pero que evoluciona de forma no autolimitada, y con deterioro progresivo de la función renal.
- Paciente con falla renal aguda, en el cual se detecta sedimento urinario inflamatorio.
- Como aparición y progresión de la falla renal, con hematuria glomerular, en un paciente con enfermedad sistémica.

**Clasificación:** Este síndrome es causado por una amplia gama de enfermedades, tanto sistémicas como limitadas al riñón. Se ha clasificado desde un punto de vista patológico según la presencia o ausencia de depósitos inmunes, y de su patrón de distribución a la inmunofluorescencia, clasificándose en 3 grupos principales:

- GNRP tipo I, mediada por anticuerpos anti-membrana basal.
- GNRP tipo II, mediada por complejos inmunes.
- GNRP tipo III, o pauciinmune. En este tipo no hay depósito de inmunoglobulinas ni complemento.

La **tabla 4** (pág. siguiente) presenta un resumen esquemático de las GNRP, su clasificación y sus etiologías más frecuentes.

### Patogenia y generalidades de las Glomerulopatías

Luego de vistos las cinco principales presentaciones clínicas de las glomerulopatías y sus principales

**Tabla 4.** Tipos de GNRP y sus principales etiologías

Tipo de GNRP	Patrón serológico	Patrón de IF	Causas (GN primarias)	Causas (GN secundarias)
I	Anticuerpos anti-membrana basal	Lineal	Enfermedad anti-membrana basal glomerular	E. de Goodpasture
II	Mediada por depósitos de complejos inmunes	Moteado	E. de Berger, GN mesangiocapilar	GN post-infecciosa, LES, EBSA, Crioglobulinemia, P. de Schönlein-Henoch
III	Pauciinmune	Ausente	GNRP ANCA (+) limitada al riñón	Vasculitis ANCA (+): Poliangeítis microscópica, G. de Wegener, S. de Churg-Strauss

causas, veremos la patogenia de cada una de las enfermedades del glomérulo.

Existen cuatro grandes mecanismos iniciales de daño glomerular y que llevan a la producción de una glomerulopatía:

1. Daño glomerular por anticuerpos(AC) anti-membrana basal glomerular
2. Daño glomerular por depósito de complejos antígeno-anticuerpo (AG-AC)
3. Daño glomerular por mecanismos inmunológicos, pero sin marcadores de un mecanismo inmunológico específico
4. Daño glomerular por mecanismo no inmunológico

### 1. Glomerulopatías mediadas por AC anti-membrana basal

En este tipo de GN existe un AC dirigido contra la membrana basal glomerular. La enfermedad más representativa de injuria glomerular mediada por anticuerpos anti-membrana basal es la E. de Goodpasture, caracterizado por una GNRP asociada a hemorragia pulmonar. Las glomerulopatías con este mecanismo tienen, característicamente, un patrón lineal a la inmunofluorescencia.

### 2. Glomerulopatías mediadas por complejos antígeno-anticuerpo

Estas enfermedades son inducidas por el depósito, o formación in situ de complejos AG-AC. El glomérulo es muy susceptible a atrapar o formar complejos inmunes por el alto flujo sanguíneo que recibe (20% del gasto), así como por su alta permeabilidad capilar y presión de ultra filtración. Habitualmente son complejos AG-AC circulantes que quedan atrapados en el glomérulo y en otros casos los complejos AG-AC se forman in situ. El sitio de ubicación de estos complejos depende del tamaño y carga eléctrica del complejo, dado que la carga eléctrica de la membrana basal es negativa. Antígenos pequeños, catiónicos pueden cruzar las fenestras del endotelio y la membrana basal quedando atrapados sobre la lámina rara externa, bajo las células epiteliales. Contra esos antígenos “plantados” llegan anticuerpos para formar el complejo AG-AC, el que activa el complemento e induce una cascada inflamatoria, responsable de la aparición de una enfermedad glomerular. En la inmunofluorescencia se ve típicamente un patrón granular.

### 3. Glomerulopatía sin depósitos inmunes en el glomérulo

Típicamente cursan con IF negativa, sin evidencias de



anticuerpos o complejos inmunes en el glomérulo. Existen dos grandes tipos de estas glomerulopatías, ellas son:

- Enfermedades con evidencias de injuria de las células del epitelio visceral:
  - Por GN de cambios mínimos
  - Por GN focal y segmentaria
- Glomerulonefritis crónica pauciinmune: Se define por la presencia de crecientes en más del 50% de los glomérulos (figura 3)
  - Por vasculitis ANCA (+): vasculitis alérgica de Churg-Strauss, poliangeítis microscópica y granulomatosis de Wegener.

#### 4. Glomerulopatías por mecanismos no inmunológicos

A diferencia de las enfermedades mediadas por los mecanismos inflamatorios anteriormente analizados, el glomérulo se puede dañar y llegar a la esclerosis por mecanismos no inflamatorios. Existen dos mecanismos principales:

- Daño glomerular por depósito de sustancias extrañas al glomérulo: amiloidosis (depósito de amiloide), mieloma múltiple (depósito de inmunoglobulinas) o diabetes mellitus (depósito de material glicosilado)
- Daño glomerular por mecanismos hemodinámicos: Por hiperfiltración (diabetes mellitus) o por isquemia (en la HTA).

En la **Tabla 5** se muestra un resumen de estos mecanismos de daño glomerular, con sus principales exponentes.

#### Clasificación histopatológica de las Glomerulopatías

Luego de esto, podemos realizar una clasificación anatomo-patológica de las GN, según su presentación a la microscopía. Si las clasificamos en dos grandes grupos en base a la principal característica que las identifica, podríamos dividir las en glomerulopatías proliferativas y no proliferativas.

- **No proliferativas:** Las enfermedades no proliferativas tiene típicamente depósitos de complejos subepiteliales. Dado que no hay proliferación celular, no son inflamatorias. Estas se presentan clínicamente como síndrome nefrótico muy puro o con poco componente inflamatorio. La causa es que el sitio de depósito del complejo es poco accesible a la circulación, no llegando complemento ni células sanguíneas para iniciar una cascada inflamatoria. Como tampoco es fácil la llegada de fagocitos, los complejos son removidos muy lentamente después del ataque agudo, siendo por tanto el cuadro clínico de muy lenta resolución, persistiendo el SNo por meses o hasta años. Las enfermedades glomerulopatías típicas de este grupo son la GN de cambios mínimos, la focal y segmentaria y la membranosa.

- **Proliferativas:** En este caso, existe depósito de los complejos subendoteliales o mesangiales, que son fácilmente alcanzados por complemento y células mediadoras del proceso inflamatorio, existiendo

**Tabla 5.** Mecanismos de daño glomerular y sus principales etiologías

Mecanismo de daño glomerular	Patrón a la inmunofluorescencia	Etiología
Por anticuerpos anti-membrana basal	Lineal	E. de Goodpasture GN membranosa
Por depósito de complejos antígeno-anticuerpo	Granular	GN membranoproliferativa GN aguda post-infecciosa GN mesangial por IgA
Por mecanismo inmune, pero sin marcadores específicos	Ausente	GN de cambios mínimos GN focal y segmentaria GN crónica pauciinmune
Por mecanismo no inmunológico	Variable	Por depósito (amiloidosis, mieloma múltiple, diabetes mellitus, etc.) Por mecanismos hemodinámicos (HTA, etc.)

así gran proliferación celular, lo que se traduce clínicamente en un síndrome nefrítico. Sin embargo, cuando la proliferación celular ocurre en el espacio extra capilar, con formación de crecientes que ocupan más del 50% de la superficie de los glomérulos, como en la GNRP, se produce un rápido estrangulamiento de estos, con un rápido deterioro de la función renal, llegando el paciente a la insuficiencia renal en pocas semanas o meses. Por tanto la Insuficiencia renal rápidamente progresiva, es la marca clínica más singular de estas enfermedades, la que habitualmente se acompaña de hematuria y proteinuria, por los fenómenos inflamatorios y daños de ultra estructuras glomerulares que acompañan a las crecientes. Las enfermedades que típicamente conforman este grupo son la GN por IgA (E. de Berger), GN aguda post-infecciosa y GN crecénticapauciimmune (o GNRP tipo III).

En la **Tabla 6** se encuentra un resumen de la correlación histopatología, expresión clínica y causa del daño glomerular.

#### Mecanismos de progresión del daño glomerular

Las enfermedades renales llegan a la insuficiencia renal crónica (IRC), por acciones del agente etiológico y de otras noxas, independientes de la enfermedad renal, que favorecen la progresión del daño renal aunque desaparezcan la etiología de la nefropatía. Esto últimos son los factores de progresión de una nefropatía. Estos están resumidos en la **Tabla 7**.

**Tabla 7.** Mecanismos de progresión del daño renal en una glomerulopatía

<b>Factores de progresión del daño renal en una glomerulopatía</b>
Hipertrofia glomerular compensatoria
Hiperfiltración glomerular
Proteinuria
Hiperlipidemia/lipiduria

#### Glomerulopatías: entidades específicas

A continuación, vamos a ver algunas características de glomerulopatías específicas:

##### GN de cambios mínimos

La mayoría de los casos son idiopáticos. Se observa asociada a linfoma de Hodgkin y como efectosecundario raro en el tratamiento con AINEs. La infección intercurrente porsarampión puede curar la GN de cambios mínimos. También llamada "nefrosis lipoídea"

**Clínica y diagnóstico:** Causa más frecuente de SNo en la infancia (70% de los casos de SNo antes de los 16 años). En el 83% de los casos se presenta como síndrome nefrótico con sedimento urinario benigno. En el resto de los casos se presenta como proteinuria en rango no nefrótico. Los niveles del complemento son normales.

**Tratamiento y pronóstico:** Responden muy bien

**Tabla 6.** Relación entre histopatología del daño glomerular, su expresión clínica y su etiología.

<b>Histopatología</b>	<b>Respuesta inflamatoria</b>	<b>Depósitos</b>	<b>Expresión clínica</b>	<b>Etiología</b>
<b>No proliferativa</b>	Mala llegada de respuesta inflamatoria a la zona, poca inflamación y duración larvada	Subepiteliales	Síndrome nefrótico, de lenta resolución	- GN de cambios mínimos - GN focal y segmentaria - GN membranosa
<b>Proliferativa</b>	Buena llegada de respuesta inflamatoria a la zona, alto grado	Subendoteliales y mesangiales	Síndrome nefrítico o GNRP	- GN por IgA - GN aguda post-infecciosa - GN crecéntica pauciimmune

al tratamiento con esteroides; su pronóstico a largo plazo es excelente, con una supervivencia a los 15 años superior al 90%. Pueden darse remisiones espontáneas en el 30 a 40% de los casos de aparición en la infancia, siendo las remisiones en adultos menos frecuentes. El tratamiento es empírico y sintomático. El tratamiento inicial se realiza con prednisona diaria durante cuatro semanas, seguido por prednisona en días alternos durante otras cuatro semanas. Los pacientes con menos de 16 años de edad responden en un 95% de los casos. Sólo el 50% de los adultos responde al tratamiento con glucocorticoides. Las recidivas se pueden tratar repitiendo el tratamiento, dejando dosis de mantenimiento bajas de 5 ó 10 mg diarios o en días alternos durante tres a seis meses. Cuando el enfermo sufre recidivas múltiples o no mejora con tratamiento esteroideo, hay que asociar tratamiento inmunosupresor.

Por último, en los niños con SNo no está indicada de entrada la realización de una biopsia renal; sólo debe realizarse en aquellos casos que no mejoran con el tratamiento esteroideo.

#### **GN focal y segmentaria**

Puede ser primaria (idiopática) o secundaria (a nefropatía por reflujo, uropatía obstructiva, VIH, linfomas, obesidad, diabetes mellitus, entre otras).

**Clínica y diagnóstico:** Responsable del 15% de cuadros de SNo en niños, es más frecuente en adultos, entre los 16 y los 30 años de edad. Hay un deterioro progresivo de la función renal hasta el fracaso renal.

**Tratamiento y pronóstico:** Remisiones espontáneas son raras. El tratamiento con glucocorticoides puede ser beneficioso. Hay ensayos actuales con ciclosporina más esteroides con resultados esperanzadores. Esta lesión recurre a menudo en el trasplante (30-40% de los riñones trasplantados).

#### **GN membranosa**

Se asocia a tumores de partes sólidas (pulmón o melanoma), tiroiditis de Hashimoto, infecciones (hepatitis B, paludismo), artritis reumatoide y LES.

**Clínica y diagnóstico:** Primera causa de SNo en el adulto. Cifras de complemento son normales.

**Tratamiento y pronóstico:** En los niños son frecuentes las remisiones completas espontáneas, que se dan en el 20-40% de los adultos. Hay insuficiencia renal progresiva en el 20-30% de los pacientes.

La asociación de corticoides e inmunosupresores da buenos resultados. El rápido deterioro de la función renal puede indicar una trombosis de la vena renal o una GNRP asociada.

#### **GN membranoproliferativa (o mesangiocapilar)**

Es una GN hipocomplementémica (**Tabla 8**). Puede ser idiopática o secundaria a enfermedades autoinmunes, infecciones por hepatitis B y C, VIH o EBSA, además de tumores (mieloma, leucemia y linfoma no Hodgkin).

**Clínica y diagnóstico:** La forma más frecuente de presentación es SNo, aunque también se puede presentar como SNi. Con la evolución suele aparecer HTA secundaria e insuficiencia renal progresiva.

**Tratamiento y pronóstico:** Remisión espontánea hasta en el 20% de los casos. 66% de insuficiencia renal terminal a 10 años. Tratamiento con corticoides e inmunosupresores es poco eficaz. Es útil el tratamiento sintomático.

**Tabla 8.** Resumen de las GN que cursan con bajo complemento

#### **GN que cursan con hipocomplementemia**

---

GN post-estreptocócica  
GN membranoproliferativa  
GN lúpica

---

#### **GN aguda post-infecciosa**

La forma más frecuente es la GN aguda post-estreptocócica (GNPE), aunque hay más agentes infecciosos que pueden producir este cuadro (neisseria, salmonella, virus hepatitis, Ebstein-barr, CMV, varicela, VIH, plasmodium falciparum, toxoplasma gondii, entre otros). Es la enfermedad más representativa del SNi.

**GNPE:** El agente causal es el estreptococo beta hemolítico del grupo A. Hay cepas muy nefritogénicas, la 12 y la 99. La infección suele ser de localización faríngea o cutánea. En un 10% de los casos no se encuentra el foco. Después de la infección hay un período de latencia de 1 a 3 semanas (de 6 a 10 días, si el foco es faríngeo, y unas 2 ó 3 semanas, si el foco es cutáneo). Cada cepa produce inmunidad para sí misma y, por tanto, no puede producir el cuadro clínico 2 veces. En segundas infecciones, el período

de latencia se acorta a 2 ó 3 días. En cambio en la mesangial IgA la hematuria coincide con la infección.

**Clínica y diagnóstico:** Más frecuente en la infancia. La mortalidad está situada actualmente en el 1%. El diagnóstico se establece por presencia 2 de 3 criterios:

- Cultivo de estreptococo betahemolítico grupo A de una cepa nefritógena en un foco faríngeo o cutáneo.
- Respuesta inmune frente a exoenzimas estreptocócicas (tasa elevada de ASLO).
- Descenso transitorio en el componente C3 del complemento, con normalización a las 8 semanas tras la aparición de la clínica renal.

Suele resolverse satisfactoria y espontáneamente en un período de 2-3 semanas. Hay hipocomplementemia (C3 bajo) asociada (Tabla 8). El 1 % de los pacientes tienen una GNRP pauciinmune, haciendo una evolución rápidamente progresiva.

**Tratamiento:** Solamente el tratamiento muy precoz de la infección (primeras 36 h) puede evitar el desarrollo de la GNPE. Una vez que se produce, el tratamiento es sintomático. Hay que dar diuréticos y fármacos antihipertensivos. Si fracasa el tratamiento conservador del síndrome nefrítico, está indicada la diálisis.

### GN mesangial por IgA (E. de Berger)

Suele aparecer en la segunda o terceradécada de la vida. Suele debutar con hematuria macroscópica recidivante, SNo o SNi. Frecuente asociación de los brotes de la enfermedad con infecciones de vías respiratorias y esfuerzos físicos. La hematuria suele coincidir con la infección, en las primeras 24 horas.

**Tratamiento y pronóstico:** Control de la HTA, cuando existe y del deterioro de la función renal. De difícil control, con respuesta parcial a glucocorticoides.

### Síndrome de Goodpasture

Asociación de hemorragia alveolar difusa y GNRP, producida por diversas enfermedades. La E. de Goodpasture es una enfermedad caracterizada por la presencia de AC anti-membrana basal, asociado a GNRP, más hemorragia alveolar. Se ha podido precisar que el anticuerpo anti-MB está dirigido contra el territorio ( $\alpha 3$  del colágeno tipo IV, denominado Antígeno de Goodpasture. Como la

membrana alveolar comparte dicho antígeno, esta se asocia a una alveolitis con hemorragia pulmonar.

### GN crecénticapauciimmune

Son las GNRP más frecuentes en los adultos. En ellas la IF es negativa (por eso se denominan "pauciinmunes"). Las enfermedades que producen este tipo de compromiso glomerular son generalmente vasculitis de vasos pequeños ANCA (+), tales como la poliangeitis microscópica (p-ANCA), la vasculitis alérgica de Churg-Strauss (p-ANCA) y la granulomatosis de Wegener (c-ANCA).

La poliangeitis microscópica muchas veces se presenta exclusivamente como una glomerulopatía sin otra manifestación sistémica, con la clínica de una GNRP idiopática. En el Wegener el compromiso extrarrenal es muy frecuente (pulmonar y nasosinusal), y hasta un 20 % cursa sin compromiso renal. En los pacientes cuya única o principal manifestación es la renal, el estudio de los ANCA y tipificarlos como c o p-ANCA, es de una enorme ayuda.

### Bibliografía

1. Fauci A, et cols. Harrison: Principios de Medicina Interna, 17 Ed. McGraw-Hill/Interamericana de México, 17ª edición, 2008.
2. Helmut G. Rennke, Bradley M. Denker, Burton David Rose. Renal pathophysiology: the essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
3. Burton David Rose, Theodore W. Post. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill Professional, 2001
4. Robert W. Schrier. Diseases of the kidney & urinary tract. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
5. Arthur Greenberg, Alfred K. Cheung. Primer on kidney diseases Elsevier Health Sciences, 2005.

---

# FUNCIÓN TUBULAR Y TUBULOPATÍAS

## TUBULOPATHIES

Diego Saa\*

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

---

### Contacto

[d\\_saa22@hotmail.com](mailto:d_saa22@hotmail.com)

---

### Resumen

El riñón corresponde a uno de los principales órganos del cuerpo humano debido a la capacidad de modular complejos procesos fisiológicos que aseguran la vida. Para conseguir este fin, el riñón debe mantener una adecuada función renal, que comprende 3 procesos básicos, a saber: filtración, secreción y reabsorción. En particular, la función de filtración es realizada por el Glomérulo, en tanto que las funciones de secreción y reabsorción son realizadas por el epitelio tubular, para lo cual fue necesario el desarrollo de una compleja arquitectura en el Nefrón, en términos de la variabilidad celular que determinan ciertas características particulares para cada segmento del túbulo renal. En éste capítulo revisaremos la función tubular de cada segmento del Nefrón y las consecuencias de sus alteraciones.

*Palabras clave: Función Tubular, Tubulopatías.*

### Abstract

The kidney corresponds to one of the major organs of the body due to the ability to modulate physiological processes that assure complex life. To achieve this, the kidney must maintain adequate renal function, comprising three basic processes, namely filtration, secretion and reabsorption. In particular, the filter function is performed by the glomerulus, while the secretion and resorption functions are performed by the tubular epithelium, which was necessary to develop a complex architecture in the nephron, variability in terms of the cellular that determine certain characteristics for each segment of the renal tubule. In this chapter we review the function of each tubular segment of the nephron and the consequences of their alterations.

*Key words: Tubular function, tubulopathies.*

### Función Tubular y Tubulopatías.

La **función tubular** comprende a todos los procesos de reabsorción o de secreción de solutos y agua, que se requieren para realizar una fina regulación de la composición y volumen del filtrado glomerular, en tanto que por **Tubulopatías** se entiende cualquier alteración molecular en la función tubular renal, ya sea primarias o secundarias a otros procesos patológicos o iatrogénicos.

Como se mencionó previamente, los túbulos renales están compuestos por epitelios altamente diferenciados que varían en morfología y función a lo largo del Nefrón. De esta manera, las células se disponen en monocapas, unidas entre sí mediante unas zonas especializadas de membranas laterales contiguas, denominadas **Uniones estrechas (Tight Junctions)**, capaces de formar una barrera oclusiva que separa el lumen tubular del espacio intersticial. A su vez, estas uniones cumplen la función de polarizar a las células, delimitando 2 dominios o polos celulares: el dominio apical que se encuentra hacia el lumen tubular y el basolateral que se encuentra hacia el intersticio. Esta separación no es trivial, ya que permite el posicionamiento de proteínas y lípidos de manera diferenciada en cada dominio, permitiendo el transporte vectorial de fluidos y solutos.

#### Mecanismos Epiteliales de transporte de solutos.

Existen dos mecanismos de transporte epitelial: (1) El flujo de solutos y fluidos a través de las membranas apical y basolateral mediante transportadores, canales o bombas, denominado **Transcelular**; y (2) El transporte de fluidos y solutos a través del espacio intercelular, denominado **Paracelular**.

La preponderancia de cada uno de estos mecanismos de transporte se correlaciona con las características funcionales de cada segmento del nefrón. De hecho, atendiendo a éstas características electrofisiológicas, se han clasificado los epitelios en 2 tipos:

a) Epitelios "leaky", que son aquellos que tienen baja resistencia transepitelial, debido a la presencia de uniones estrechas escasas y discontinuas, por lo que en ellos predomina el transporte vía paracelular. El ejemplo más característico de esto es el túbulo proximal, debido que en este segmento existe la

necesidad de reabsorber solutos de manera masiva, electroneutra y sin crear gradientes de osmolalidad.

b) Epitelios "tight", con alta resistencia transepitelial, debido a la presencia de uniones estrechas más efectivas, que permiten solo el transporte vía transcelular. El ejemplo clásico de este tipo epitelial corresponden a los segmentos distales del nefrón como el túbulo colector, en concordancia con su función de regulación fina del transporte.

#### Mecanismos de transporte a través de Membrana.

Las membranas celulares están compuestas por una bicapa lipídica hidrofóbica que impide el paso de agua y solutos hidratados. Es por ello, que para el movimiento de solutos y agua se requiere de proteínas integrales de membrana, capaces de mediar diferentes tipos de transporte, a saber:

1) **Transporte Pasivo**, ya sea a través de Canales o por **Difusión Facilitada** a través de Transportadores. Éste tipo de transporte se caracteriza por utilizar la energía del gradiente electro-químico de los solutos para funcionar, determinado por la siguiente ecuación:

$$\Delta\mu = RT \cdot \ln \left( \frac{[\text{Solute}]_i}{[\text{Solute}]_e} \right) + zF\Delta\Psi, \text{ donde}$$

R= Constante Universal de los gases (8,32 J/mol·K)

T= Temperatura en grados Kelvin (K)

[Solute]<sub>i</sub> y [Solute]<sub>e</sub> = Concentraciones intra y extra celular del Solute respectivamente ( mol/L)

z= Valencia del Ión

F= Constante de Faraday (9500 C/(mol·V))

$\Delta\Psi = \Psi_i - \Psi_e$  = Diferencia de Potencial a través de la membrana (V).

De esta ecuación se desprende, que existen 2 fuerzas que gobiernan el movimiento de los solutos a través de una membrana, un gradiente químico determinado por diferencias de concentración y un gradiente o potencial eléctrico.

2) **Transporte Activo primario** a través de Bombas o **Transporte activo secundario** a través de Co-transportadores. Éste tipo de transporte por otra parte, se caracteriza por funcionar acoplado a sistemas generadores de energía metabólica, debido a que las bombas son ATP-etas traslocadoras de

iones que hidrolizan ATP con la capacidad de crear concentraciones asimétricas de iones a ambos lados de la membrana, determinando un gradiente electroquímico, que puede ser utilizado por otros mecanismos de transporte. El ejemplo fundamental de este tipo de transporte lo constituye la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, de cuyo funcionamiento dependen la mayoría de los otros tipos de transporte, tanto pasivos, como activos.

Lo anterior es fundamental para comprender los mecanismos de formación de orina y como los trastornos en el transporte tubular de agua y solutos ocurre como consecuencia de mutaciones en genes específicos que codifican para una variedad de canales, transportadores y sus reguladores.

### Procesos de Transporte Tubular en la formación de Orina y sus Alteraciones.

Como se mencionó previamente, para mantenerse una correcta función tubular se requiere de 2 procesos; **Reabsorción y Secreción**. En el primer proceso, los solutos se mueven desde el lumen tubular, ya sea transcelular o paracelularmente, hacia el intersticio; en tanto que en el segundo proceso lo

hacen desde el intersticio hacia el lumen tubular, principalmente por vía transcelular. De lo anterior se desprende que todos los solutos que se encuentren en la orina serán el resultado de estos procesos, así:

$$\text{Excreción} = \text{Filtración} + \text{Secreción} - \text{Reabsorción}$$

A continuación pasaremos a revisar brevemente los principales mecanismos de transporte de electrolitos, solutos orgánicos y agua en cada segmento del nefrón.

### Túbulo Contorneado Proximal (TCP).

El TCP es responsable de la reabsorción masiva de solutos y agua de manera isoosmótica, dando cuenta de aproximadamente 2/3 del  $\text{NaCl}$  y agua presentes en el ultrafiltrado glomerular, aproximadamente un 80-90% del Bicarbonato filtrado y de cerca de un 100% de otros nutrientes fundamentales como Glucosa y Aminoácidos. Para realizar su función, el TCP utiliza ha desarrollado mecanismos que le han permitido adaptarse para cumplir su objetivo, a saber: las membranas apicales forman microvellosidades que han permitido la expansión del área de reabsorción (Ribete en Cepillo), asociado a Uniones estrechas laxas, que permiten el transporte por las vías paracelular y transcelular (**Figura 1**).

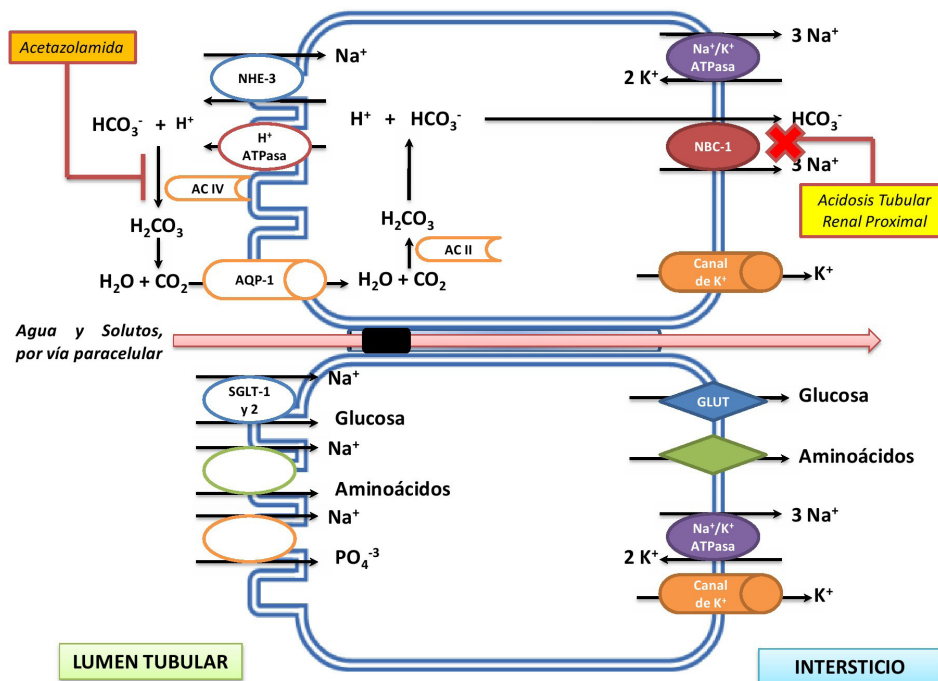


Figura 1. Mecanismos de Transporte de solutos y Agua en el TCP. Además se muestra el sitio de acción de la Acetazolamida y el defecto presente en la ATR Proximal.

Por la vía paracelular, pasan Agua y Solutos desde el lumen tubular hacia los capilares peritubulares gracias al gradiente osmótico que se produce por la alta presión oncótica y baja presión hidrostática que poseen. Este fenómeno puede además ajustarse de acuerdo al tono arteriolar eferente que regula la reabsorción, lo que se denomina **balance glomérulo-tubular**. Esto significa, que si el tono arteriolar eferente aumenta por vasoconstricción (p ej. Angiotensina II), se aumenta la presión hidrostática glomerular generando mayor filtración, pero a costa de descender la presión hidrostática peritubular, lo cual a su vez permite un alza en la presión oncótica peritubular, favoreciendo entonces las fuerzas que permiten la reabsorción.

Por la vía transcelular, el transporte de la mayoría de los solutos está acoplado a la gradiente de Sodio, generada y mantenida por la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa basolateral, a través de co-transportadores dependientes de Sodio (ej. Glucosa, Aminoácidos, Fosfatos).

La **Glucosa** en condiciones fisiológicas es reabsorbida completamente a éste nivel por medio de un co-transportador Na<sup>+</sup>-Glucosa apical (SGLT-1 y 2) junto a difusión facilitada basolateral (GLUT-1 y 2). Sin embargo, este proceso es saturable en ciertas condiciones, con lo que es posible detectar glucosa en orina (glucosuria). Esto ocurre cuando la carga filtrada de glucosa aumenta secundario a un alza en la concentración de glucosa en sangre (glicemia) por sobre 180-200 mg/dL, en donde se sobrepasa la capacidad máxima reabsorción de glucosa determinada por la tasa de transporte de glucosa (T<sub>máx</sub>= 375 mg/min). A ésta concentración plasmática de glucosa a la cual aparece glucosa en la orina, se le denomina **Umbral renal de Glucosa**. Es por ello, que Glucosuria se puede encontrar en pacientes en condiciones fisiológicas como el estado postprandial o en condiciones patológicas como Diabetes Mellitus no tratada. Puesto que sólo es posible reabsorber la Glucosa en este segmento del nefrón, puede actuar como un osmolito activo si se sobrepasa el umbral renal de glucosa, produciéndose Diuresis Osmótica.

La reabsorción de **Aminoácidos** es similar a la de la Glucosa, existiendo transportadores apicales con afinidad para los distintos grupos químicos de

las cadenas laterales y con una salida basolateral pasiva. Los péptidos pequeños en cambio, requieren de una hidrólisis previa por peptidasas del ribete en cepillo, para que sus aminoácidos puedan ser reabsorbidos. Finalmente las proteínas de mayor tamaño (p ej. Insulina, Hormona del Crecimiento, B2-microglobulina) son internalizadas por endocitosis mediada por receptor, generando una vesícula que se fusiona con lisosomas capaces de degradarlas liberando los aminoácidos para ser reabsorbidos. El ejemplo más importante de este proceso es la Albúmina. Cabe recordar, que la excreción urinaria de Albúmina normal es de 30 mg/día. Para su reabsorción se utilizan 2 proteínas como receptores (Megalina y Cubilina), capaces de formar un endosoma que es fusionado con un lisosoma, degradándola para liberar sus aminoácidos. De lo anterior se deriva, que podrían existir formas de proteinuria que no se deberían sólo a alteraciones de la permeabilidad en la barrera de filtración, sino que también a alteraciones en su reabsorción tubular.

El **Bicarbonato** (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) por su parte es reabsorbido en un 80% en el TCP. El mecanismo de reabsorción es dependiente de la secreción apical de H<sup>+</sup> a través de un intercambiador Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> (NHE3) y una H<sup>+</sup>-ATPasa, y de la actividad de 2 isoformas de la anhidrasa carbónica. De ésta forma, el Bicarbonato filtrado es titulado por los H<sup>+</sup> secretados al lumen, generando Ácido Carbónico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), el cual es rápidamente metabolizado por la Anhidrasa Carbónica IV (AC-IV) hacia Agua y CO<sub>2</sub>, los cuales son capaces de difundir hacia la célula tubular mediante un canal, denominado Acuaporina-2 (AQP-2). Una vez en el intracelular, el CO<sub>2</sub> es nuevamente hidratado por la Anhidrasa Carbónica II, formando H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, que rápidamente se disocia en H<sup>+</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Finalmente el H<sup>+</sup> recircula a través de el intercambiador y la bomba de H<sup>+</sup>, en tanto que el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sale hacia el intersticio a través de un co-transportador 3Na<sup>+</sup>/1HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (NBC). Este proceso es saturable, al igual que la Glucosa, de tal manera que con concentraciones de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> superiores a 24-26 mEq/L, se supera el umbral renal de Bicarbonato y se produce Bicarbonaturia. Para finalizar, la Anhidrasa Carbónica IV, puede ser bloqueada por un diurético de baja potencia, llamado Acetazolamida, con lo cual se produce Bicarbonaturia y por tanto, se alcaliniza la orina.



El **Cloruro** (Cl<sup>-</sup>) se reabsorbe poco durante los primeros segmentos del TCP, por lo que su concentración aumenta en el lumen tubular, por lo que en los siguientes segmentos se inicia la reabsorción de Cl<sup>-</sup> a favor de su gradiente por medio del intercambio por Formiato (HCOO<sup>-</sup>), el cual es titulado en el lumen tubular hacia Ácido Fórmico (HCOOH), el cual es capaz de difundir pasivamente por la membrana hacia el intracelular donde se disocia y el H<sup>+</sup> vuelve a ser recirculado y el Cl<sup>-</sup> sale mediante un intercambiador K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>.

El **Agua** se transporta tanto por vía paracelular como transcelular, a través de unos canales específicos denominados Acuaporinas (AQP) presentes en las membranas apicales y basolaterales, siguiendo el gradiente osmótico.

Finalmente, la **función secretora del TCP** se manifiesta por la presencia de múltiples transportadores específicos capaces de secretar diferentes ácidos orgánicos y bases. Los principales aniones orgánicos transportados por estos sistemas son: Urato, Aniones de Cetoácidos y ciertas drogas capaces de unirse a proteínas y que por tanto no filtran fácilmente tales como: Penicilinas, Cefalosporinas y Salicilatos; entanto que los principales cationes orgánicos secretados a este nivel son aminas biógenas (Dopamina, Acetilcolina, Epinefrina, Norepinefrina e Histamina) y Creatinina. Por consecuencia cualquier compuesto que inhiba o compita por estos transportadores, generará un aumento en la concentración plasmática de las sustancias que por ellos se secretan, p ej. El Trimetoprim utiliza el transportador catiónico aumentando la Creatininemia, sin reflejar esto necesariamente una caída de la VFG.

#### **Alteración de la Función Tubular en TCP: Síndrome de Fanconi.**

El **Síndrome Disfunción tubular múltiple, Síndrome de Fanconi o Síndrome de Toni-Debré-Fanconi** se define como un defecto global complejo del transporte tubular proximal, afectando al transporte de aminoácidos, glucosa, fosfato, ácido úrico, sodio, potasio, bicarbonato y proteínas de bajo peso molecular por el túbulo proximal. El estudio anatomopatológico solo revela atrofia de la porción

inicial del TCP, en forma de “cuello de cisne”. El síndrome de Fanconi puede ser idiopático, en donde se ha determinado que se puede heredar de manera autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, o puede asociarse a otros trastornos generalizados heredados como Enfermedad de Wilson, Galactosemia, Tirosinemia, Cistinosis, Intolerancia a la fructosa y Síndrome oculocerebral de Lowe. El síndrome puede ser adquirido en caso de mieloma múltiple, enfermedad amiloide, toxicidad por metales pesados (Cadmio, Uranio, etc.) y administración de fármacos quimioterapéuticos (Tetraciclinas, Aminoglicósidos, Salicilatos, etc.). La presentación clínica de estos pacientes, es variable y consiste en múltiples alteraciones de laboratorio, en donde destaca una acidosis tubular renal proximal, bicarbonaturia, glucosuria con glucosa sérica normal, hipofosfatemia, hipouricemia, hipokalemia, aminoaciduria generalizada y proteinuria de bajo peso molecular. El raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos son frecuentes debido a la hipofosfatemia, con lo cual la producción de calcitriol (Vitamina D3) también se altera. La acidosis metabólica también contribuye a la enfermedad ósea. Finalmente, la poliuria por diuresis osmótica, las pérdidas salinas y la hipokalemia pueden adquirir bastante gravedad. En éste sentido, la terapéutica basada en estas alteraciones debe estar orientada a volemiar al paciente, mediante la ingestión de NaCl y Agua, o mediante preparados alcalinos con sales de K<sup>+</sup>, especialmente en los pacientes con ATR proximal. Asociado a ello, se debe iniciar el suplemento de Fosfatos y Calcitriol para la enfermedad ósea. Finalmente, la Aminoaciduria, glucosuria, hipouricemia y proteinuria de bajo peso molecular no precisan tratamiento.

#### **Asa de Henle.**

El asa de Henle está compuesta por 3 zonas: una rama delgada descendente, una rama delgada ascendente y la rama gruesa ascendente, con porciones medular y cortical. Esta división se basa en morfología celular, localización anatómica y especialización funcional. El asa de Henle juega un papel fundamental en la habilidad del riñón de concentrar la orina, mediante la generación del gradiente cortico-medular, mediante un proceso denominado **Contracorriente**.

En este segmento del nefrón se reabsorbe hasta un 25% de la carga filtrada de NaCl, principalmente en el asa gruesa ascendente, en tanto que en el asa delgada descendente se reabsorbe hasta un 15% de la carga filtrada de Agua. Finalmente, en el asa delgada se reabsorbe NaCl, pero sus mecanismos aún son desconocidos.

El asa delgada descendente es altamente permeable al agua, debido a la densa expresión constitutiva de AQP-1, en contraste a lo que ocurre en el asa gruesa ascendente en donde la permeabilidad es mínima. En el asa gruesa ascendente se da cuenta a su vez de hasta un 10% de la Carga Filtrada de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. El mecanismo de reabsorción de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> es mediante transporte activo secundario realizado por un co-transportador denominado NKCC2, capaz de transportar 1Na<sup>+</sup>:1K<sup>+</sup>:2Cl<sup>-</sup> a favor de la gradiente de Na<sup>+</sup> mantenida por la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa y acoplado a canales apicales de K<sup>+</sup> (ROMK) y basolaterales de Cl<sup>-</sup> (CLCKa, CLCKb). El sustrato limitante de este co-transportador es el K<sup>+</sup>, aportado por ROMK. Este K<sup>+</sup> tiene además la función de crear una diferencia de

potencial, tornando el lumen tubular más positivo, con lo que se estimula la reabsorción por vía paracelular de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>+2</sup>, Mg<sup>+2</sup> y NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Finalmente es a éste nivel en donde actúan los llamados **Diuréticos de Asa**, inhibiendo al co-transportador NKCC2 (**Figura 2**).

El **mecanismo de Contracorriente** contribuye a concentrar la orina, ya que permite la creación de un intersticio medular hipertónico con respecto al intersticio cortical, generando un gradiente entre ambas zonas. Para ello, se requiere del Asa de Henle descendente y ascendente; y de la Vasa Recta. El evento inicial está dado por la reabsorción de NaCl, no acompañada de agua en el asa gruesa ascendente de Henle, con lo que el fluido tubular se diluye y el intersticio se concentra con osmolitos. Debido a que el asa delgada descendente es altamente permeable al agua, ocurre un equilibrio osmótico entre el fluido tubular del asa descendente y el intersticio, llevando a una progresiva concentración de solutos en la médula interna. Finalmente, para lograr la máxima concentración, se requiere del reciclaje de Urea por parte del Túbulo Colector.

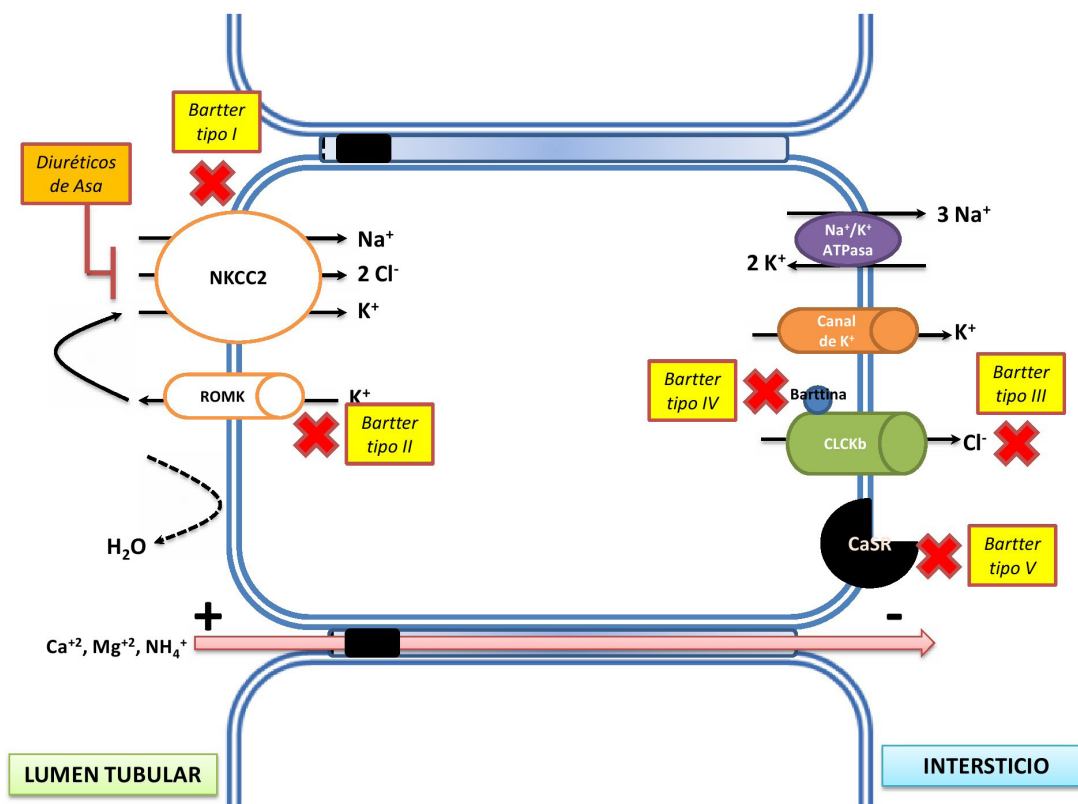


Figura 2. Mecanismos de Transporte de solutos y Agua en el asa gruesa ascendente de Henle, ilustrando a su vez de acción de los Diuréticos de Asa y el defecto presente en los distintos tipos de Síndromes de Bartter.

### **Alteración de Función en el Asa de Henle: Síndrome de Bartter.**

El **Síndrome de Bartter** es un trastorno hereditario con rasgos en general autosómicos recesivos, que afecta al asa gruesa ascendente de Henle y que se presenta en el periodo neonatal como una nefropatía perdedora de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y H<sup>+</sup>. Existen 5 tipos de Síndrome que se han asociado a 5 mutaciones diferentes que alteran los mecanismos de transporte a éste nivel, a saber: en el co-transportador **NKCC2**, en el canal de K<sup>+</sup> apical **ROMK**, en el canal de Cl<sup>-</sup> basolateral **CLCNKB**, en una proteína denominada **Barttina** (BSND) y en una **proteína sensora de Calcio (CaSR)**. Debido a cualquiera de estas alteraciones, es que se pierden altas cantidades de NaCl, con lo que se produce una depleción de volumen e hipotensión, capaz de activar el Sistema Simpático y al Sistema Renina-Angiotensina II-Aldosterona (SRAA), permitiendo aumentar la entrega de fluido tubular a los segmentos más distales, con lo que se incrementa la secreción de K<sup>+</sup> y H<sup>+</sup>, determinando Hipokalemia y Alcalosis metabólica hipoclorémica. En conjunto con lo anterior, se pierde la capacidad de diluir la orina, por lo que hay Poliuria (Isostenuria). Además, debido a que el K<sup>+</sup> deja de recircular en el asa gruesa de Henle, se impide la reabsorción de Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> por la vía paracelular, determinando por tanto, hipomagnesemia e hipocalcemia. Todo lo anterior puede hacerse extensivo a lo que sucede en ingestiones elevadas de diuréticos de asa. En niños pequeños se manifiesta por Poliuria, Polidipsia y deseo de comer sal ("Salt-craving") debidas a la depleción de volumen y retardo del crecimiento por las pérdidas renales de calcio, junto a Nefrocalcinosis. En particular en el Sd. De Bartter tipo IV, donde está mutada la proteína Barttina, se describe también la aparición de sordera sensorineural.

Por todo lo anterior, la terapéutica se enfoca en la suplementación de K<sup>+</sup> y Mg<sup>2+</sup>, asociado a la ingesta libre de NaCl. Para reducir la poliuria, es posible administrar Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo aquellos selectivos por COX-2. También se pueden utilizar inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina II (iECA) o Antagonistas de la Aldosterona para regular la Hipokalemia.

### **Nefrón Distal.**

El Nefrón Distal está compuesto por 3 zonas posteriores a la Mácula densa: el Túbulo Contorneado Distal, el túbulo conector y el túbulo colector; sin embargo debido a las similitudes entre los dos últimos, se analizarán en conjunto.

#### **Túbulo contorneado Distal (TCD).**

En este segmento, se reabsorbe un 5-7% de la carga filtrada del NaCl. El mecanismo de reabsorción de NaCl involucra un co-transportador de Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> apical, denominado NCC, el cual puede ser inhibido por **diuréticos del tipo tiazídicos**, acoplado a la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa y un canal de Cl<sup>-</sup> basolateral. Además, existe reabsorción de Calcio mediada por canales apicales selectivos (TRPV5) y un intercambiador Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> basolateral, de tal manera, que su reabsorción está inversamente relacionada con la de Na<sup>+</sup> y es estimulada por la Hormona Paratiroidea (PTH). En efecto, al bloquear NCC, se reduce la concentración de Na<sup>+</sup> intracelular, con lo que se activa el intercambio de Na<sup>+</sup> con el intercambiador basolateral Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>, que permite la salida hacia el intersticio y se favorece de también la entrada apical de Ca<sup>2+</sup> de manera pasiva por TRPV5 (**Figura 3**, pág. siguiente).

#### **Alteración en la función del TCD: Síndrome de Gitelman y Síndrome de Gordon.**

El **Síndrome de Gitelman** es más común que el Síndrome de Bartter, teniendo un curso clínico más leve y con edad de presentación más tardía. Se debe a la mutación que genera la pérdida de función de NCC, por lo que se produce una depleción de volumen poco marcada que genera una activación simpática y del SRAA de manera similar a lo que ocurre en el Síndrome de Bartter. La principal diferencia radica en que éste síndrome se caracteriza por Hipocalciuria, debida a la activación del intercambiador basolateral Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> y de TRPV5 apical, aumentando la reabsorción de Calcio. De manera análoga al Sd. De Bartter, todo lo mencionado anteriormente puede hacerse extensivo al uso de diuréticos tiazídicos. De ésta manera, se encuentra que existe Hipokalemia, Alcalosis metabólica hipoclorémica, severa hipomagnesemia e hipocalciuria, que producen fatiga y debilidad muscular, espasmos

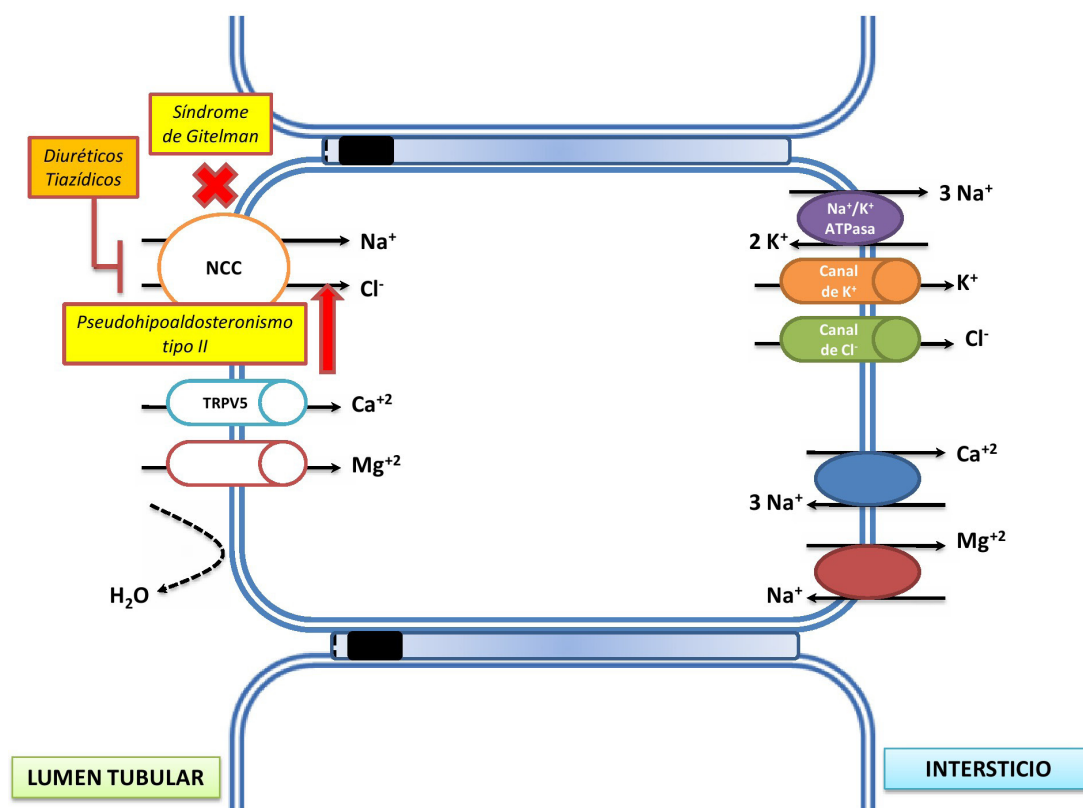


Figura 3. Mecanismos de Transporte de solutos y Agua en el TCD, en donde también se ilustra la acción de los Diuréticos Tiazídicos y el defecto presente en el Síndrome de Gitelman y en el Pseudohipopaldosteronismo tipo II (Síndrome de Gordon).

carpo-pedios, calambres y tetania. Desde el punto de vista terapéutico, es fundamental la corrección de la Magnesemia y Kalemia.

Por otro lado, el **Síndrome de Gordon** (o Pseudohipopaldosteronismo tipo II o Hipertensión Hiperkalémica Familiar) es un trastorno autosómico dominante raro, que se presenta en la adolescencia como una Hipertensión hiporreninémica e hiperkalémica, con acidosis metabólica y con alta respuesta a diuréticos tiazídicos. Se produce debido a la mutación de una familia de quinasas (WNK-1 Y 4) llevando a un aumento en la función de NCC, causando Hipertensión por retención de Sal e impedimento en la secreción distal de  $K^+$  y  $H^+$ , todo lo cual se corrige con el uso de Tiazidas.

#### Túbulo Conector y Colector.

En estos segmentos, se realiza la última regulación hormonal de la composición urinaria en términos de regulación de  $Na^+$  y agua. En el túbulo conector, las células son capaces de reabsorber  $Na^+$  al igual que las células principales del túbulo colector cortical.

Por otro lado, las células intercaladas tipo A y tipo B, se encargan de la secreción de  $H^+$  y  $HCO_3^-$ , respectivamente. La reabsorción de  $Na^+$  se realiza mediante canales apicales de  $Na^+$  (ENaC), cuya síntesis es estimulada por **Aldosterona** y que pueden ser bloqueados por 2 diuréticos denominados **Amiloride y Triamterene**, en tanto que la salida es gobernada por la  $Na^+/K^+$  ATPasa. El transporte en éste segmento es electrogénico, en la medida en que se genera una diferencia de potencial transepitelial negativo en el lumen tubular por la reabsorción de  $Na^+$  sin un anión acompañante, lo cual permite la secreción tubular de  $K^+$  a través de ROMK y de  $H^+$  por medio de una  $H^+$ -ATPasa, junto a la reabsorción de  $Cl^-$  (**Figura 4**, pág. siguiente). Además este segmento es impermeable al agua, siendo regulada su reabsorción por los niveles de Vasopresina (ADH) a nivel del túbulo colector medular interno. En este segmento se encuentran Acuporinas reguladas por ADH (AQP-2 apicales, y AQP-3 y 4 basolaterales), de tal manera que cuando la ADH se une a su receptor V2, se estimula la formación de AMPc, que activa a PKA que

permite en última instancia insertar en la membrana apical AQP-2, aumentando la permeabilidad al agua y también a la Urea. Finalmente, cabe recordar que la reabsorción de  $\text{Na}^+$  está gobernada por influencias hormonales, siendo estimulada por: Aldosterona, Angiotensina II, y (Nor-)Epinefrina; en tanto que es disminuida por: Péptido Natriurético auricular, Oxido Nítrico y Bradiquinina.

### Alteración de la función del Túbulo Colector: Diabetes Insípida Nefrogénica y Síndrome de Liddle.

La **Diabetes Insípida Nefrogénica Hereditaria** es una enfermedad monogénica rara, que se presenta en la infancia con Poliuria resistente a ADH, Deshidratación, Hipernatremia y Orinas diluídas. Se debe a una mutación ligada al Cromosoma X del receptor V2 de ADH, con lo que su expresión disminuye, dando cuenta de una menor inserción de AQP-2 apicales y por tanto de una menor reabsorción de agua, con lo que se pierde la capacidad de concentrar la orina y conservar agua, a pesar de niveles de ADH elevados.

Ésta pérdida de agua, es la que lleva finalmente a Hipernatremia, sin afectar a otros electrolitos. El riesgo de la hipernatremia son las convulsiones y el retardo mental. A parte de esto, la función renal es completamente normal. Desde el punto de vista terapéutico, se requiere de abundante ingesta de agua, siendo la ADH exógena inefectiva. Puede ayudar la terapia con diuréticos del tipo tiazídicos y restricción de sal, con lo que se produciría un estado de contracción moderada de volumen, promoviendo la reabsorción isotónica proximal, inhibiendo la generación de agua libre. A su vez, puede combinarse esta terapia con Amiloride para evitar la Hipokalemia y alcalosis, e indometacina para reducir la VFG y así reducir el flujo urinario.

Por otro lado el **Síndrome de Liddle** imita un estado de hiperaldosteronismo, debido a la presencia de Hipertensión, Hipokalemia y alcalosis metabólica, pero la Aldosterona y Reninas plasmáticas están bajas. Se debe a una desregulación en el reciclaje del canal ENaC, aumentando su tiempo en la membrana

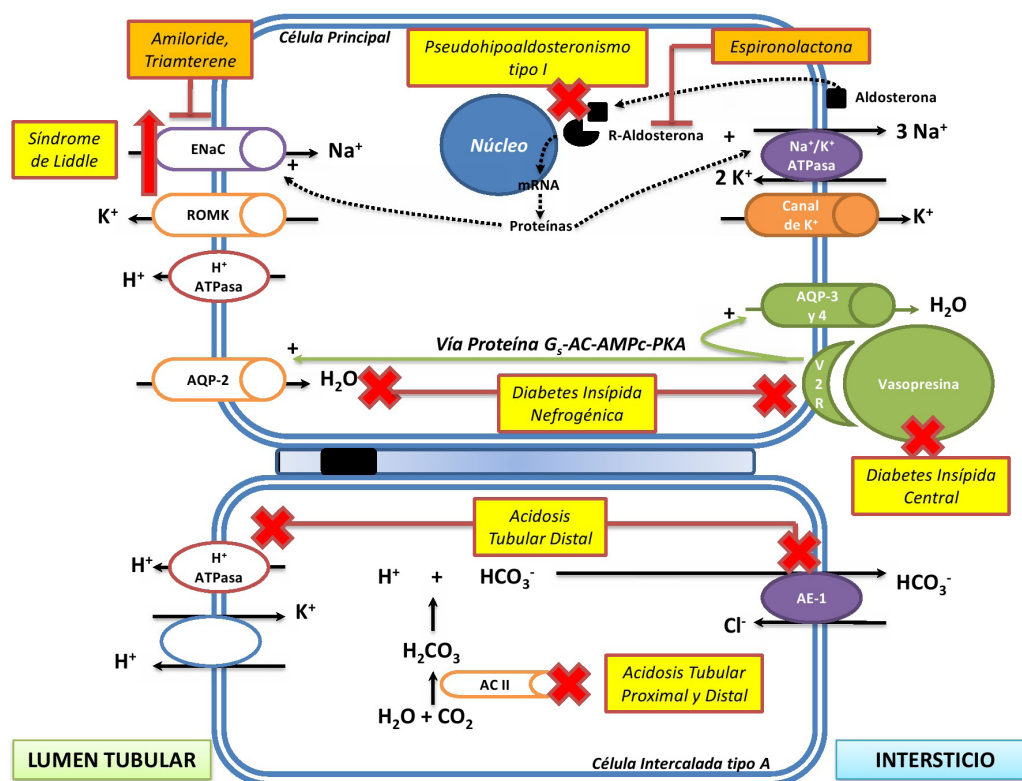


Fig. 4. Mecanismos de Transporte de solutos y Agua en el Túbulo colector, mostrando las células principales e intercaladas tipo A, con sus principales funciones. Además, muestra el sitio de acción de Amiloride, Triamterene y Espironolactona, junto a los defectos moleculares que subyacen a la Diabetes Insípida Nefrogénica y a la ATR Distal.

apical y por tanto, el transporte de  $\text{Na}^+$ , por lo que se evidencian las alteraciones antes mencionadas. La terapéutica se basa en bloquear este canal mediante Amilorida o Triamterene, junto a restricción salina.

### Acidosis Tubulares Renales Hereditarias (ATR).

Las Acidosis Tubulares Renales corresponden a cuadros clínicos caracterizados por Acidosis metabólicas de origen tubular. De acuerdo a su origen, se han clasificado en 2 tipos: **Proximales**, debido a baja reabsorción de Bicarbonato; o **Distales**, en donde no es posible acidificar la orina en los segmentos distales.

### Acidosis Tubular Renal Proximal (Tipo II).

Se define **Acidosis Tubular Renal Proximal** a un síndrome clínico caracterizado por una acidosis metabólica hiperclorémica, con incapacidad de acidificar la orina por debajo de un  $\text{pH}=5.5$  y con elevada excreción de Bicarbonato en orina. Existen diferentes etiologías (Síndrome de Fanconi, Cistinosis, Déficit de Anhidrasa Carbónica, etc.) que pueden generar acidosis metabólicas de origen tubular, siendo la alteración funcional característica un defecto en la reabsorción de bicarbonato, dando como resultado una mayor fracción excretada del mismo ( $\text{FE}_{\text{Bicarbonato}} >15\%$ ; bicarbonaturia), al existir bicarbonatemias de 22-26 mM. Lo anterior, provoca un descenso mantenido del Bicarbonato plasmático, dando cuenta de una acidosis metabólica con anión gap normal, vale decir, hiperclorémica. En la mayoría de los casos se acompaña de Citraturia, por lo que raramente precipitan cristales de calcio por lo que no se presenta con Nefrocalcinosis. En cambio, el Raquitismo es frecuente debido a las pérdidas elevadas de Fosfatos por la orina. Cabe destacar que los mecanismos de acidificación del túbulo distal funcionan normalmente. Desde un punto de vista terapéutico, se debe intentar mantener bicarbonatemias de 18-20 mM mediante infusiones de Bicarbonato, junto a la ayuda de Diuréticos tiazídicos o Indometacina para evitar la sobrecarga de Sodio y disminuir las pérdidas urinarias de bicarbonato.

### Acidosis Tubular Renal Distal (Tipo I)

Por **Acidosis Tubular Renal Distal** se entiende un

síndrome clínico en el cual los riñones son incapaces de acidificar la orina a un  $\text{pH} < 5.5$  en presencia de acidosis metabólica o una carga ácida, debido a la imposibilidad de secretar  $\text{H}^+$  o de reabsorber  $\text{HCO}_3^-$  en el nefrón distal. Se asocia por tanto a Hipokalemia, Hipocitraturia, Hipercalciuria, Nefrocalcinosis y/o Nefrolitiasis. Incluso, puede verse Raquitismo u Osteomalacia. Pueden ser heredadas de forma autosómica dominante o recesiva. La base celular se encuentra en una disfunción en la célula intercalada tipo A del túbulo colector cortical, afectando una subunidad de la  $\text{H}^+$ -ATPasa, impidiendo la secreción de  $\text{H}^+$  o por la afección de AE-1, un intercambiador  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  cuya función es normal, pero que es mal posicionado en la membrana apical en vez de la basolateral. La Hipercalcemia se explica por la presencia de acidosis metabólica que es tamponada por el  $\text{Ca}^{+2}$ . Esto último, asociado a la reabsorción proximal normal de citrato, predisponen para la aparición de Nefrolitiasis o Nefrocalcinosis. Desde el punto de vista terapéutico, se debe corregir la acidosis y la hipokalemia mediante administración de Bicarbonato de Sodio o Citrato de Potasio, asociado a abundante líquido permite prevenir la aparición de Nefrolitiasis.

### Bibliografía

1. Fauci AS, Braunwald E, Dennis L. editores. Harrison: Principios de Medicina Interna. 17 ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2009.
2. Gallardo P, Velarde V, Vío C, Alvo M, Pacheco A, Rodrigo R, editores. Fisiología renal y metabolismo hidrosalino. 1 ed. Santiago: Universidad Católica de Chile; 2007.
3. D. González-Lamuño, M. García Fuentes. Tubulopatías. *Pediatr Integr* 2005; 9(5):363-378.
4. Vilasi A, Capasso G. Proteomics and tubulopathies. *J Nephrol* 2010, 23 Suppl 16:S221-7.
5. Bökenkamp A, Ludwig M. Disorders of the renal proximal tubule. *Nephron Physiol* 2011, 118:1-6.
6. Chadha V, Alon US. Hereditary renal tubular disorders. *Semin Nephrol* 2009; 29:399-411.
7. Quigley R. Proximal renal tubular acidosis. *J Nephrol*. 2006, 19:S41-5.
8. Briet M, Vargas-Poussou R, Lourdel S, Houillier P, Blanchard A. How Bartter's and Gitelman's syndromes, and Dent's disease have provided important insights

into the function of three renal chloride channels: ClC-Ka/b and ClC-5. *Nephron Physiol* 2006, 103:7-13.

9. Gamba G, Friedman PA. Thick ascending limb: the Na(+):K (+):2Cl (-) co-transporter, NKCC2, and the calcium-sensing receptor, CaSR. *Pflugers Arch* 2009, 458:61-76.

10. Krämer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat ClinPractNephrol* 2008, 4:38-46.

11. Peters M, Konrad M, Seyberth HW. Hereditary Hypokalemic Salt-losing Tubular Disorders. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2003, 14:386-97.

12. Hansen B. Bartter's syndrome. *Adv Nurse Pract* 2006, 14:59-62.

13. Kleta R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol* 2006, 104:73-80.

14. Unwin RJ, Capasso G. Bartter's and Gitelman's syndromes: their relationship to the actions of loop and thiazide diuretics. *Curr Opin Pharmacol* 2006, 6:208-13.

15. Knoers NV, Levtchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008, 3:22.

16. Lang F, Capasso G, Schwab M, Waldegger S. Renal tubular transport and the genetic basis of hypertensive disease. *Clin Exp Nephrol* 2005, 9:91-9.

17. Moeller HB, Olesen ET, Fenton RA. Invited Review- Regulation of the water channel Aquaporin-2 by post-translational modifications. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 Feb 9. [Epub ahead of print]

18. Noda Y, Sohara E, Ohta E, Sasaki S. Aquaporins in kidney pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2010, 6:168-78.

19. Verkman AS. Aquaporins: translating bench research to human disease. *J Exp Biol* 2009, 212:1707-15.

20. Loonen AJ, Knoers NV, van Os CH, Deen PM. Aquaporin 2 mutations in nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol*. 2008, 28:252-65.





## Instrucciones para los autores

### Alcances y política editorial

Revista Chilena de Estudiantes de Medicina (RevChilEstudMed), fundada el año 2001, es el órgano oficial de difusión de la Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile (ACEM UChile). Su objetivo principal es promover la investigación de pregrado en el área de la salud y las ciencias biomédicas. De esta forma, es un espacio abierto y gratuito dirigido a estudiantes de pregrado de las áreas descritas, además de todo profesional afín que manifieste su interés por utilizarlo.

RevChilEstudMed es una publicación editada por estudiantes de medicina, que publica de forma trimestral artículos sobre temas de ciencias básicas, ciencias clínicas, salud pública, educación médica y ética; presentados en sus diferentes secciones: Artículos Originales, Casos Clínicos, Revisiones bibliográficas, Ensayos, Experiencias, Educación, Arte y Cartas al Director.

Los trabajos enviados a RCEM deben ceñirse a las instrucciones a los autores señaladas a continuación, existiendo un procedimiento estándar de revisión por pares previo a su publicación. Algunas de las normas que se presentan han sido adaptadas a partir de las Normas de Vancouver. La última versión del documento puede ser descargada del sitio web del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas <http://www.icmje.org/>.

### Forma y preparación de manuscritos

#### Consideraciones generales

El manuscrito debe ser enviado en formato MS Word (.doc) o compatible. Letra Times New Roman tamaño 12 para el cuerpo y tamaño 13 para títulos. Cada una de las siguientes secciones debe iniciarse en una nueva página: página de título e información de los autores, resumen y palabras clave, cuerpo del manuscrito, agradecimientos, referencias, tablas e ilustraciones.

Los artículos podrán ser redactados tanto en español como en inglés, y deberán ser enviados mediante la

plataforma web de La Revista, disponible en <http://revista.acemuchile.cl/> donde se encuentra también un manual de utilización. La información referente a autores, así como el resumen y palabras claves deben incluirse además dentro de los respectivos campos en la plataforma web.

Todos los artículos deberán incluir:

**Página de título:** incluye el título del trabajo (de máximo 25 palabras) en inglés y español, el nombre de los autores, anotando en primer lugar el apellido y seguido de las iniciales del nombre (Ej: Gutiérrez R, Gajardo A y Fernández G) y la afiliación de cada uno de los autores indicándolo con un subíndice (Facultad de Medicina, Universidad de Chile). Se deberá anotar además el número total de palabras y los datos del autor de correspondencia (Nombre, Dirección, Teléfono y Mail).

**Resúmenes y Palabras Claves:** No deben sobrepasar el número de palabras indicados para cada tipo de artículo. Todos deben ser enviados en idioma español e inglés. Las palabras clave deben ser términos del Medical Subject Headings, disponibles en el sitio web de NIH <http://www.nlm.nih.gov/mesh/> y estas deben ajustarse al número requerido para cada tipo de trabajo.

**Agradecimientos y Conflicto de interés:** Se podrá agradecer el aporte de personas, empresas, laboratorios o instituciones que hayan aportado a la realización del trabajo. Cualquier conflicto de interés de los autores deberá ser especificado también.

**Referencias:** El número total de referencias debe respetar el máximo establecido para cada tipo de trabajo. Estas deberán ser citadas en el texto mediante superíndices en números arábigos. Todas las referencias se anotarán en la sección correspondiente, siendo ordenadas por orden de aparición en el cuerpo del manuscrito, utilizando el estilo Vancouver como se indica a continuación:

Ejemplos:

Revistas:

Jun BC, Song SW, Park CS, Lee DH, Cho KJ, et al. The analysis of maxillary sinus aeration according to aging process: volume assessment by 3-dimensional reconstruction by high-resolution CT scanning. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132(3): 429-34.

Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* 2005; 85(2): 679- 715.

Libro:

South J, Blass B. *The future of modern genomics.* Blackwell, London, 2001.

Capítulo de un libro:

Brown B, Aaron M. The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics, 2001, 3rd edn.* Wiley, New York, pp 230-257

Documento en internet:

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Presentación oral:

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure.* Dissertation, University of California

Siempre se debe usar la abreviación estándar de los nombres de las revistas acorde con "ISSN List of Title Word Abbreviations" (<http://www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php>).

**Tablas e Ilustraciones:** Los cuadros, tablas e ilustraciones deben ser de origen del autor y no de otra publicación. En el caso de reproducir tablas provenientes de otras fuentes, ésta debe ser explícitamente indicada en la propia tabla, y deben contar con la autorización de reproducción correspondiente.

Cada tabla o ilustración debe estar citada en el texto, con un número correspondiente y consecutivo según el orden de aparición encerrado dentro de paréntesis de corchete "[ ]". Además, cada una debe incluir una leyenda explicativa que la explique o resuma, con un máximo de 80 palabras debiendo complementar el texto y no ser una duplicación de este.

En el caso de existir una figura con dos partes (Figura 1 A, Figura 1 B, etc.) éstas deben ser provistas como un solo archivo o ilustración, según corresponda.

Si se utilizan fotografías de pacientes, estas deben ser acompañadas por el permiso de este para ser

reproducidas, el cual no exime de la obligación de modificar la fotografía de forma que el paciente no sea identificable. En el caso de placas radiográficas cabe la misma consideración, aunque no se requiere permiso de reproducción.

Toda las ilustraciones (incluidos los gráficos) deben ser provistas como archivos separados en formato .jpeg, .tiff, .png o .bmp que permitan la diagramación de la revista. Por esto último, **éstas deben venir en 300 dpi.** Debido a la impresión en papel de la revista, estos archivos deberán ser provistos en blanco y negro, y en caso de figuras a color, con una copia a todo color para su publicación vía web.

Las tablas incluidas en cada publicación deben ser enviadas en una planilla exel anexa y no como imagen ni incluidas en el texto. Cada columna debe tener un encabezamiento corto o una abreviatura, que debe ser explicada en el pie de la tabla. Además, en las tablas de datos numéricos se debe identificar las unidades de medida y medidas estadísticas de resumen.

**Material Adicional:** En el caso que se desee publicar o poner a disposición de los lectores material adicional o multimedia, éste puede ser publicado, previa consideración por el comité ejecutivo de La Revista, en la versión electrónica de esta.

RevChilEstMed recibe diferentes tipos de trabajos: Artículo Original, Caso Clínico, Revisiones bibliográficas, Ensayos, Experiencias, Educación, Arte y Cartas al Director. Las características específicas cada tipo de publicación se detallan a continuación:

#### Artículo Original

Son reportes de resultados de investigación inéditos, sea en ciencias básicas o clínicas. El título debe incluir un máximo de 25 palabras. Su texto está limitado a 4000 palabras, además de un máximo de 50 referencias. Debe incluir un Resumen estructurado de hasta 250 palabras que incluya: Introducción, objetivos o hipótesis, métodos, resultados y conclusiones. Puede tener un máximo de 7 tablas o figuras (en total).

El ordenamiento del manuscrito debe ser el siguiente:

#### Página de Título. Resumen y Palabras claves.

**Introducción:** el autor debe contextualizar el

problema que motiva el estudio, considerando los estudios más relevantes en el área y planteando la hipótesis u objetivos del estudio.

**Materiales y método (o pacientes y método):** el autor debe detallar el tipo de estudio realizado, la forma en que se llevó a cabo el estudio, las consideraciones bioéticas y detallar el análisis estadístico realizado.

**Resultados:** En esta sección el autor se debe limitar a presentar los resultados, sin hacer análisis de estos. Se puede complementar con figuras (gráficos, esquemas, etc.) o tablas.

**Discusión:** El autor deberá analizar los resultados obtenidos en su estudio, apoyándose con los resultados de otros estudios publicados. autores importantemostrear una visión crítica al respecto, plantear las proyecciones y limitaciones del estudio.

#### **Caso Clínico**

Describen de uno a tres pacientes o una familia completa. Con un máximo de 3000 palabras, 4 tablas o figuras (total), y con un máximo de 25 referencias. El resumen debe ser de no más de 200 palabras. La estructura del cuerpo del manuscrito queda a discreción del autor, aunque debe ser aprobado por el cuerpo editorial. Para la página de título, resumen, palabras claves, referencias tablas, ilustraciones y material adicional se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente. Se debe adjuntar un consentimiento informado firmado por el (los) paciente (s) incluidos en el artículo.

#### **Revisiones Bibliográficas**

Buscan analizar una temática de interés científico o biomédico. Debe ser actualizada y abordar nuevas perspectivas en base a la información disponible, de manera que constituya un aporte al conocimiento. Es necesario un resumen que no supere las 250 palabras. Su texto está limitado a 4000 palabras, no incluyendo referencias las cuales no pueden ser más de 75, además de 5 tablas o figuras (total). La estructura del cuerpo del manuscrito queda a discreción del autor,

aunque debe ser aprobado por el cuerpo editorial. Para la página de título, resumen, palabras claves, referencias tablas, ilustraciones y material adicional se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente.

#### **Ensayos**

Teniendo en cuenta la formación integral del estudiantado en ciencias biomédicas, se acepta la inclusión de trabajos originales que exploren la relación de la Medicina y las humanidades, exponiendo una tesis de argumentación original. Las consideraciones formales son las mismas indicadas anteriormente. La estructura del artículo queda a criterio del autor aunque debe ser aprobado por el cuerpo editorial. El texto no debe superar las 3500 palabras, considerando además un resumen no superior a las 200 palabras. No pueden incluir figuras ni tablas. Para la página de título, resumen, palabras claves, referencias tablas, ilustraciones y material adicional se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente.

#### **Experiencias.**

En este apartado se aceptarán escritos de contingencia e interés cotidiano de los estudiantes de pregrado de medicina que abarquen experiencias prácticas, de investigación, intercambios, sociales, culturales, políticos, entre otras. Todos aquellos temas que sean relevantes para los estudiantes de medicina pueden ser publicados en esta sección. Las consideraciones formales son las mismas indicadas anteriormente. La extensión del escrito debe tener como máximo 2000 palabras, un máximo de 2 figuras o tablas (en total) y 5 referencias. Debe incluir un resumen de hasta 150 palabras. La estructura del cuerpo del manuscrito queda a discreción del autor, aunque debe ser aprobado por el cuerpo editorial. Para la página de título, resumen, palabras claves, referencias tablas, ilustraciones y material adicional se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente.

#### **Educación.**

Corresponden a artículos con interés docente en relación a un tópico determinado. Estos deben ser

escritos expertos del área con o sin la compañía alumnos, quienes además de tratar los aspectos esenciales del tema en cuestión se espera que incluyan el tipo de información que normalmente no se encuentran en los libros tradicionales: consejos y sugerencias que pueden tardar años de experiencia clínica acumulada. La estructura del cuerpo del manuscrito queda a discreción del autor, aunque debe ser aprobado por el cuerpo editorial. El texto no debe superar las 3500 palabras con un máximo de 20 referencias, un máximo de 2 figuras o tablas (en total), además de un resumen con no más de 200 palabras. Para la página de título, resumen, palabras claves, referencias tablas, ilustraciones y material adicional se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente.

### Arte

Es posible también enviar para ser publicadas obras artísticas como Fotografía, Pintura, Dibujo o Poesía. Por su extensión no nos es posible por el momento publicar obras de otro tipo. Los trabajos que consten de imágenes deben ser enviados en formato de mediana resolución para su evaluación, posteriormente, en caso de ser

aceptado, se pedirá el original de impresión con las características técnicas apropiadas. De ser posible deben ser enviados en blanco y negro, debido a las características de impresión de la revista.

El sistema de selección y aceptación tanto de ensayos como de obras artísticas queda a discreción del comité editorial, el que evaluará caso a caso.

### Carta al Director

En el ánimo de realizar un intercambio de información fluido y constante entre los lectores y autores, la revista provee de un espacio donde podrá expresar sus opiniones toda persona que así lo desee. Se privilegiarán las cartas referentes a artículos recientemente publicados en la revista o tópicos de interés general. Las cartas enviadas podrán ser editadas a fin de otorgarles mayor claridad o precisión. Poseen un máximo de 1000 palabras, una figura o tabla, con no más de 5 referencias. Para las referencias, tablas e ilustraciones se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente para el ordenamiento del artículo original. Cada carta puede estar firmada por un máximo de 3 autores. Para este fin es posible enviar un correo al editor jefe de la revista: rg\_gutierrez@med.uchile.cl.

**Tabla 1. Instrucciones para autores**

	Resumen	Número total de palabras	Referencias	Figuras y Tablas
<b>Trabajo Original</b>	Estructurado (200 palabras)	4000	50	7
<b>Caso clínico</b>	No estructurado (200 palabras)	3000	25	4
<b>Revisión bibliográfica</b>	No estructurado (200 palabras)	4000	75	5
<b>Ensayo</b>	No estructurado (200 palabras)	3500	Al pie de página	Sin figuras ni tablas
<b>Experiencias</b>	No estructurado (150 palabras)	2000	5	2
<b>Educación</b>	No estructurado (200 palabras)	3500	20	2
<b>Cartas el director</b>	Sin resumen	1000	5	1

### Otras consideraciones

#### Medidas y decimales

En consideración a la normas del System International, los números decimales se separan

por una coma (,) en todos los casos, Ej: 3,5N; 4,1km/h. Se excluirán de la regla anterior, y podrán ser indicados con punto (.) aquellos números que sean parte de una salida computacional que indique los decimales con puntos (programas

estadísticos, de computación de datos, etc.)

No se utilizará signo separador de miles. Ej: 1000G, no 1.000G. Todas las mediciones deben ser indicadas en sistema métrico.

### **Abreviaturas**

Salvo en las unidades de medida, se debe evitar la utilización de abreviaturas en el texto. En el caso que se requieran y cuando no se refieran a unidades de medida, la abreviatura debe ser indicada por primera vez en el texto, entre paréntesis y antecedida por el texto in extenso.

### **Nombre de Medicamentos**

En referencia a los medicamentos estos deben ser indicados con sus nombres genéricos.

### **Autoría**

Los manuscritos enviados a la revista deben ser inéditos, cada autor incluido se hace responsable de la totalidad del texto entregado a La Revista, y manifiesta haber participado activamente en la publicación de éste, asimismo se hace responsable de las consideraciones legales que de la publicación puedan ser emanadas.

Los derechos de autoría de las publicaciones enviadas a La Revista no son traspasados a ésta durante el proceso de edición, sino que se mantienen en poder de sus autores. Se concede a Revista Chilena de Estudiantes de Medicina el derecho de publicar por primera vez el artículo.

### **Plagio**

Según Committee on Publication Ethics (COPE). The COPE Report 2002. Guidelines on good publication practice. [monografía en la Internet]. Londres: COPE; 2002 [2008 02 26]. Se considera plagio el uso, para fines propios, de ideas de otros trabajos publicados o no publicados no citados. Ante sospecha de plagio se seguirá el protocolo indicado en Rojas-Revoredo et álter: Plagio en publicaciones científicas en el pregrado: experiencias y recomendaciones. RevMéd Chile 2007; 135: 1087-1088.



