

Control renal del balance homeostático del sodio

Mecanismos de acción de diuréticos.

Síndromes de Bartter, Gitelman, Gordon, Liddle y Conn

Victor Vladimiro Rozas Olivera ¹

La tasa de filtración glomerular (TFG) normal en hombres oscila entre 165 a 180 litros/día (115 - 125 ml/minuto), en mujeres entre 130 - 145 litros/día (90 - 100 ml/minuto), produce un volumen de filtrado que es 10 veces más al volumen de líquido extracelular y aproximadamente 60 veces más que la del volumen plasmático. Queda claro que para poder mantener el volumen extracelular y asegurar la supervivencia es necesario que casi todo el líquido filtrado y sus solutos sean reabsorbidos por el riñón y retornados a la circulación sistémica.

La cantidad de sodio filtrado a través de los glomérulos es significativamente grande. A una TFG de 180/L por día y con una concentración plasmática de sodio de 140 mEq/L, la cantidad de sodio filtrado sería de 25,200 mEq. Considerando que la ingesta de sodio oscila entre 80 a 250 mEq/día, implica que el riñón debe reabsorber más del 99% del sodio filtrado, con lo cual se mantiene su balance homeostático, balance que requiere que la excreción de sodio sea igual a su ingesta, manteniendo el contenido de sodio en el líquido extracelular de manera constante. El contenido de sodio es el mediador principal del estado de volumen del líquido extracelular, por lo tanto debe ser rigurosamente protegido. El exceso en el contenido de sodio está asociado al desarrollo de hipervolemia y edema y su disminución a la depleción de volumen. Por lo tanto, el contenido de sodio se evalúa, determinando el estado volumétrico del individuo. La concentración de sodio no tiene nada que ver con su contenido, la concentración de sodio es

determinado primariamente por el contenido de agua, exceso de agua que conlleva al desarrollo de hiponatremia y su déficit a la hipernatremia.

El 50 a 55% del sodio filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal (TCP) (Tabla 1). Este proceso requiere de dos pasos, primero el sodio debe moverse del lumen tubular al espacio celular, a través de los siguientes procesos:

1. Utilización de un portador a través de la membrana, como es el caso del co-transporte de sodio-glucosa, sodio-fosfato, o por secreción de una sustancia como es el caso del intercambio sodio-hidrogeno.

2. La presencia de un canal selectivo de sodio, permite su movimiento favorecido por una gradiente electroquímica.

En un proceso adicional el sodio intracelular es bombeado al capilar peri tubular por el mecanismo de la bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ asa, permitiendo mantener el estado negativo en el interior de la célula, lo que crea una gradiente electroquímica que facilita la entrada pasiva del sodio del lumen tubular al interior de la célula (Figura 1).

El 35 a 40% del sodio filtrado es absorbido en el asa de Henle, dicha absorción tiene lugar en la porción gruesa de la rama ascendente del asa, porción que es impermeable al pasaje de agua. La separación entre la absorción de sodio y de agua es crítica para crear el mecanismo de contracorriente. El transporte de sodio y cloro a través de esta porción del asa es electro neutral utilizando el co-transporte de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. Este transporte al igual que en el TCP es favorecido por una gradiente generada por una concentración intracelular de sodio baja, mantenido por la bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ asa en la sección basolateral de la membrana. Hay que notar que la concentración de K^+ en el lumen tubular y en el líquido extracelular es más baja que la de sodio y cloruro, por lo que es necesario que el ingreso de potasio al interior de la célula sea reciclado de vuelta al lumen tubular por medio de canales selectivos de potasio, manteniendo un lumen tubular electropositivo. La reabsorción de sodio sin agua en la rama ascendente del asa, hace que el filtrado cuando llega al TCD sea hipoosmolar y que el sodio llegue a una concentración mínima de 50 a 75 mEq/L (Figura 2).

Tabla 1

Porcentaje y mecanismos de reabsorción de sodio de acuerdo al segmento tubular

Segmento Tubular	Sodio filtrado % absorbido	Mecanismo de entrada de Na^+
Proximal	50 - 55%	Intercambio $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ Co-transporte con glucosa, fosfato, aminoácidos y otros solutos orgánicos
Asa de Henle	35 - 40%	Co- transporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$
Distal	5 - 8%	Co- transporte $\text{Na}^+ - 2\text{Cl}^-$
Colector	2 - 3%	Canales de Na^+

¹ Profesor de Medicina Clínica, Universidad del Estado de Michigan, USA. Profesor Honorario, Universidad Nacional San Antonio Abad de Cuzco. Miembro Correspondiente, Academia Nacional de Medicina del Perú.

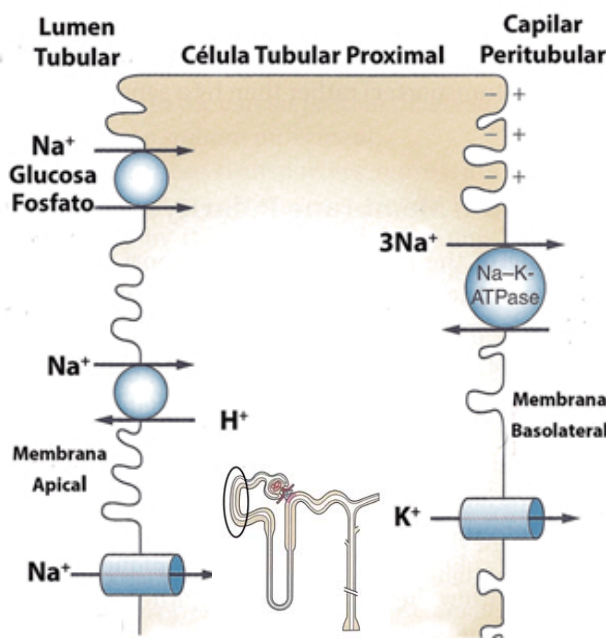


Figura 1. Absorción de sodio en el TCP. El gráfico muestra en la membrana apical co-transporte de sodio, (sodio-glucosa, sodio fosfato, intercambio sodio-hidrogeno), movimiento de sodio a través de canales, favorecido por un gradiente electroquímico. En la membrana baso-lateral, extrusión de sodio al capilar peri tubular por la bomba. $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$.

La acción del diurético de asa furosemida se debe a que la furosemida compite con el cloruro localizado en el co-transporte de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$.

En el túbulo distal, normalmente se reabsorbe entre 5 a 8% del sodio filtrado, con un mecanismo de co-transporte de $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$, luego de este proceso de absorción en el TCD la concentración tubular de sodio es reducida a aproximadamente 40 mEq. EL TCD al igual que la rama ascendente del asa Henle es relativamente impermeable al pasaje de agua (Figura 3).

El transporte de sodio en el asa de Henle como en el TCD es dependiente del flujo tubular. Si por ejemplo con la administración de furosemida, la cantidad de fluido que llega al TCD se incrementa y hace que una mayor cantidad de cloruro de sodio sea reabsorbido, esta respuesta del túbulo distal reduce la excreción de sodio inducida por el diurético de asa. Si al diurético de asa se agrega un diurético que inhiba el co-transporte de $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ en el TCD, como es el caso de las tiazidas, la excreción de sodio es potenciada debida a la acción combinada de ambos diuréticos.

En el tubo colector se produce la regulación final de la reabsorción de sodio, entre el 2 a 3% del sodio filtrado es absorbido en este segmento. La reabsorción de sodio ocurre a través de canales epiteliales de sodio ("Epithelial Na Channels" ENaC). El número de canales epiteliales de sodio disponibles en la membrana luminal es controlado por dos hormonas, la aldosterona y el péptido natriurético atrial ("atrial natriuretic peptide" ANP). La aldosterona puede incrementar el número de

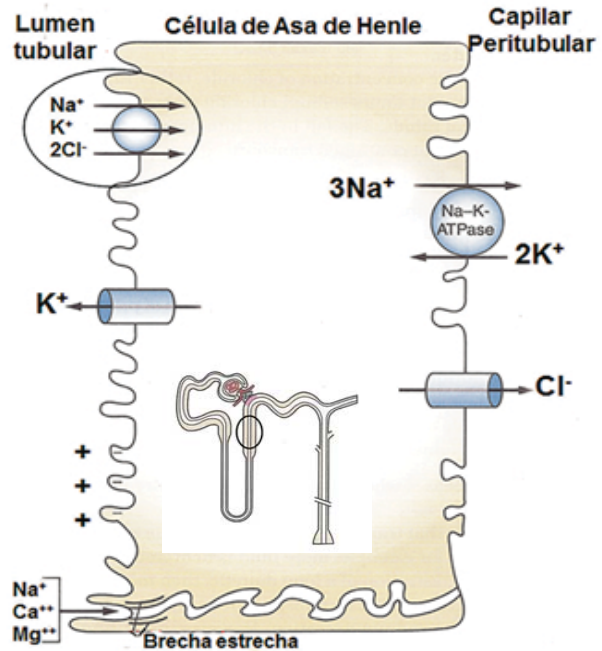


Figura 2. En la representación esquemática se puede apreciar el co-transporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, la absorción de sodio, magnesio y calcio por las brechas estrechas, favorecidas por un gradiente generado por la positividad del lumen tubular, la cual se mantiene debido al reciclaje de potasio.

canales de sodio de un total de 100 a un máximo de 3,000, esto puede explicar que en condiciones de depleción de volumen o con un volumen circulatorio inefectivo, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona es capaz de reducir la concentración de sodio en la orina final a menos de 1 mEq/L (Figura 4).

Por otra parte, el péptido natriurético atrial actúa principalmente en las células de la sección medular profunda donde reduce el número de canales de sodio disponibles.

Es importante remarcar que la aldosterona al promover la entrada de sodio a las células tubulares, promueve también la secreción de potasio intracelular hacia el lumen tubular. Esta secreción de potasio es favorecida por la electronegatividad del lumen tubular y por la acción de la bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$, la cual favorece la transferencia de sodio al intersticio y el incremento del potasio en el interior celular.

DIURÉTICOS

Los diuréticos son agentes farmacológicos que promueven la excreción de agua a través de interferencia en la absorción de sodio, por lo tanto, son también natriuréticos. Ahora que los mecanismos de control renal homeostático del balance de sodio han sido claramente delineados, se debe conocer los mecanismos de acción de los diuréticos, particularmente de aquellos que tienen relevancia clínica.

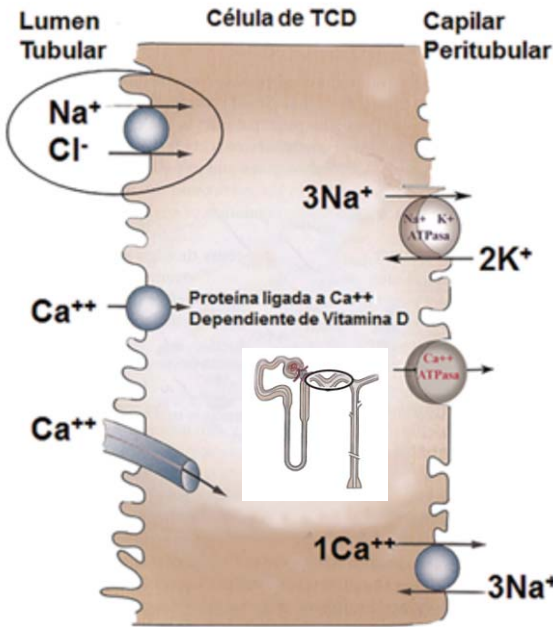


Figura 3. Mecanismos de transporte involucrados en la reabsorción de sodio y calcio en el TCD. Notar el co-transporte sodio-cloruro.

Los diuréticos que actúan sobre el asa de Henle, entre los que se encuentran la Furosemida (Lasix[®]), Bumetanida (Bumex[®]), Toresamidal (Demadex[®]) y Acido Etacríco (Edecrin[®]) tienen un mecanismo de acción que consiste en fijarse en la proteína co-transportadora $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, la cual está localizada en la porción gruesa de la rama ascendente del asa. El efecto de bloqueo a la absorción de sodio en el asa de Henle hace que la cantidad de sodio que llega al TCD sea incrementado y que a la vez promueve un incremento en su reabsorción, "frenando" el efecto natriurético del diurético de asa, eso hace que en algunos casos se debe usar un segundo diurético que interfiera con la reabsorción de sodio ya sea en el TCD o en el túbulo colector.

Los diuréticos llamados tiazidas actúan sobre la proteína co-transportadora $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ del TCD, entre las tiazidas están: Hidroclorotiazida, Clortalidona, y Metolazona.

En el túbulo colector se encuentran los diuréticos llamados ahorradores de potasio debido a que no solo son natriuréticos sino que promueven la retención de potasio. Estos diuréticos interfieren con la acción de los canales epiteliales de sodio ya sea indirectamente bloqueando la acción de la aldosterona como es el caso de la Espironolactona (Aldactona[®]) y de manera directa sobre el canal de sodio como es el caso de Amiloride (Midamor[®]).

Existen otros dos grupos de diuréticos: Osmóticos (Manitol), los cuales promueven diuresis debido a su efecto sobre la osmolaridad y los inhibidores de la anhidrasa carbónica en el TCP, efecto producido por la Acetazolamida. Estos últimos dos diuréticos son de uso clínico limitado.

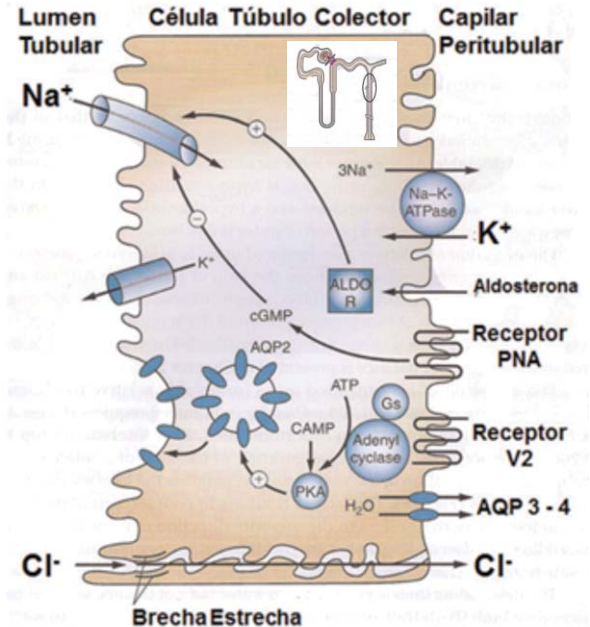


Figura 4. La figura muestra el efecto de la aldosterona y del péptido natriurético atrial sobre los canales epiteliales de sodio. También se demuestra al receptor de la vasopresina (V2) y el mecanismo para la inserción de los canales de agua en la membrana luminal.

Síndromes de Bartter, Gitelman, Gordon, Liddle y Conn

Síndrome de Bartter, es un desorden clínico genético de tipo autosómico recesivo, descrito originalmente en el año 1962. El defecto principal involucra al sistema de co-transporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, así como de canales de K^+ y Cl^- en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle; este defecto ocasiona una disminución en la función de transporte de cloro y sodio. Debido a que el defecto involucra una disminución de la función de la proteína co-transportadora $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, estos pacientes se asemejan a pacientes tratados con diuréticos de asa. El defecto ocasiona que una mayor cantidad de sodio y cloro lleguen al túbulo distal, donde aunque hay una mayor reabsorción de sodio y cloro, al final hay una pérdida neta de estos iones en la orina, lo que causa una disminución del volumen circulatorio y desarrollo de un hiperaldosteronismo secundario, el cual a su vez facilita la pérdida de potasio e hidrogeno en la orina, causando alcalosis metabólica e hipopotasemia; además hay presencia de hiper calciuria, la misma que incrementa el riesgo para el desarrollo de cálculos renales, el magnesio sérico generalmente se encuentra normal.

La presentación clínica típica de estos pacientes es de alcalosis metabólica crónica con hipopotasemia, elevación de la renina y aldosterona plasmáticas, hiperprostaglandinismo, y presión arterial normal. El tratamiento consiste en minimizar la producción de prostaglandinas con el uso de agentes anti inflamatorios no esteroides, bloqueo de los efectos de la aldosterona con espironolactona o amiloride, y generalmente se requiere la administración de suplementos de potasio.

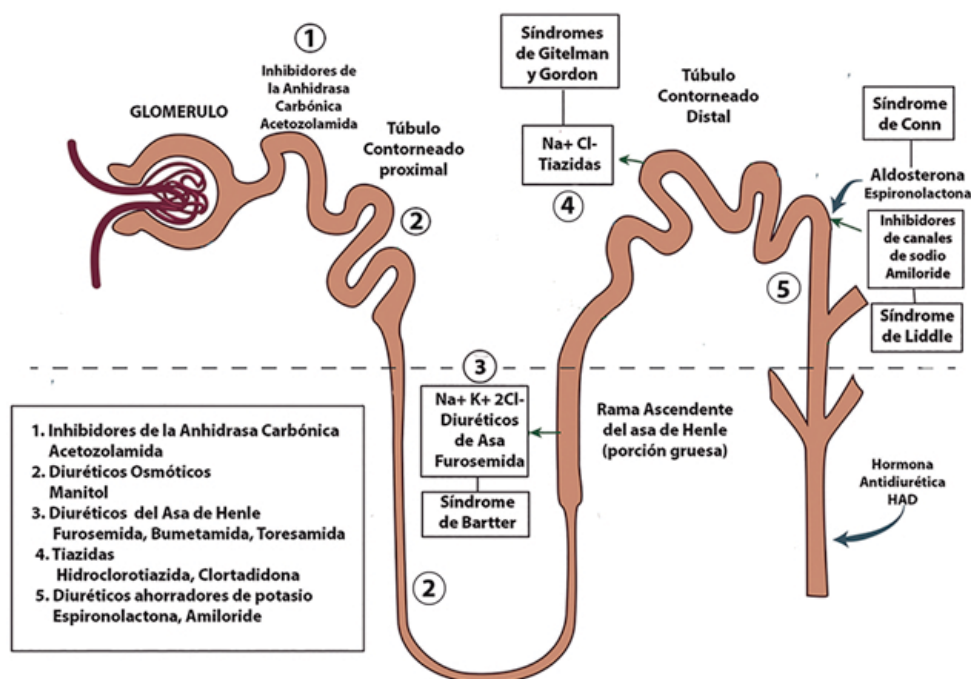


Figura 5. En el nefrón esquemático se muestra los segmentos tubulares donde actúan los diferentes diuréticos, y los segmentos donde se producen anomalías genéticas en el transporte de sodio (síndromes de Bartter, Gitelman, Gordon y Liddle).

Síndrome de Gitelman. En este síndrome el defecto genético autosómico recesivo, afecta el co-transporte $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ del TCD, con disminución de su función; por lo tanto, pacientes con este defecto se asemejan a pacientes tratados con tiazidas. Pacientes con el síndrome de Gitelman al igual que en el síndrome de Bartter se presentan con alcalosis metabólica e hipopotasemia aunque de menor intensidad, en adición se presentan con hipomagnesemia e hipocalciuria. El diagnóstico del síndrome de Gitelman generalmente se hace en el periodo de la adolescencia o en adultos jóvenes, quienes se presentan con debilidad muscular, fatiga y en algunos casos con síntomas de tetania debido a la hipomagnesemia, los pacientes por lo general son normotensos. El tratamiento es similar al del síndrome de Bartter, los pacientes requieren de suplementos de magnesio

Síndrome de Gordon (Pseudohipoaldosteronismo tipo II). En el síndrome de Gordon a diferencia del síndrome de Gitelman, el defecto está en un incremento de función en el co-transporte $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ en el TCD, se debe a una anomalía genética rara en la cual están involucradas un grupo de proteínas (quinasas) llamadas WNK1 y WNK4 (WNK son siglas en inglés "with no lysine kinase" - kinasa sin lisina.), estas quinasas controlan la función del co-transporte $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$. Un incremento en la función de la WNK1, incrementa la función del co-transporte $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$, una disminución de la función inhibitoria de la WNK4 resulta igualmente en un incremento de la función del co-transporte $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$. Pacientes con el síndrome de Gordon se presentan con hipertensión, hiperkalemia y acidosis

metabólica. El tratamiento es a base de tiazidas con el objetivo de bloquear al co-transporte $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$.

Síndrome de Liddle. En esta condición clínica también debido a una mutación de origen genético, hay un incremento de función en los canales epiteliales de sodio del túbulo colector, por lo tanto pacientes con el síndrome de Liddle presentan un incremento en la reabsorción de sodio, hipertensión arterial, con un volumen circulatorio expandido, presencia de hipokalemia y de alcalosis metabólica. Es una presentación clínica similar al hiperaldosteronismo primario, excepto que en estos pacientes los niveles de renina plasmática y aldosterona están suprimidos debido al volumen circulatorio expandido. El diagnóstico típicamente se hace en una edad temprana aunque también puede ser descubierto en edad adulta. El tratamiento consiste en bloquear la acción de los canales epiteliales de sodio, utilizando fármacos como el Amiloride o el Triamtereno.

Síndrome de Conn (Hiperaldosteronismo Primario). El síndrome de Conn no es de origen genético, se presenta con manifestaciones clínicas y de laboratorio similares al síndrome de Liddle (hipertensión, hipokalemia y alcalosis metabólica), la diferencia está en que en el síndrome de Conn la aldosterona se encuentra elevada y no se puede suprimir, la aldosterona está elevada debido al desarrollo de un adenoma o hiperplasia en las glándulas adrenales. Hay que recordar que la aldosterona actúa sobre el receptor mineralocorticoide de las células del túbulo colector renal, que a su vez es un factor en la activación de los canales epiteliales de sodio.

Referencias Bibliográficas

1. **Renne HG, Denker BM.** Renal Pathophysiology, Fourth Edition, Lippincott, Williams & Wilkins 2014.
2. **Halperin, Kamel, Goldstein.** Fluid, Electrolyte and Acid Base Physiology, Fourth Edition, Saunders-Elsevier, 2010.
3. **Koeppen BM, Stanton BA.** Renal Physiology, Fifth Edition, The Mosby Physiology Monograph Series, 2013.
4. **Flórez J, Armijo JA.** Fármacos Diuréticos, Farmacología Humana, Elsevier Masson; edición 6 (Diciembre 16, 2013), Capítulo 47.
5. **Scheinman SJ, et al.** Genetic disorders of renal electrolyte transport. N Engl J Med. 1999;340(15):1177-1187.



CORREO ELECTRÓNICO:

alafarpe@alafarpe.org.pe

WEB:

www.alafarpe.org.pe



**FUNDACIÓN
INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE**

CORREO ELECTRÓNICO:

fiu-diagnostico@alafarpe.org.pe

WEB:

www.fiu-diagnostico.org.pe