
CAPÍTULO 29

Concentración y dilución de orina; regulación de la osmolaridad del líquido extracelular y de la concentración de sodio

Para el correcto funcionamiento de las células del organismo, estas deben estar bañadas en líquido extracelular con una concentración relativamente constante de electrólitos y otros solutos. La *concentración* total de solutos en el líquido extracelular (y, por tanto, la osmolaridad) debe regularse con precisión para evitar que las células se encojan o aumenten de tamaño (se hinchen). La osmolaridad está determinada entre la cantidad de soluto (principalmente, cloruro de sodio) dividida por el volumen de líquido extracelular. De este modo, la concentración de cloruro de sodio y la osmolaridad del líquido extracelular están, en gran parte, reguladas por la cantidad de agua extracelular. El agua corporal total está controlada por: 1) la ingestión de líquido, que está regulado por los factores que determinan la sed, y 2) por la excreción renal de agua, controlada por los múltiples factores que influyen en la filtración glomerular y la reabsorción tubular.

En este capítulo abordaremos: 1) los mecanismos que permiten al riñón eliminar el exceso de agua excretando una orina diluida; 2) los mecanismos que permiten a los riñones conservar agua por medio de la excreción de una orina concentrada; 3) los mecanismos de retroalimentación renales que controlan la concentración de sodio y la osmolaridad del líquido extracelular, y 4) los mecanismos de la sed y del apetito por la sal que determinan la ingestión de agua y sal, lo que ayuda a controlar el volumen, la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular.

Los riñones excretan un exceso de agua mediante la formación de una orina diluida

Los riñones normales poseen una capacidad enorme para variar las proporciones relativas de solutos y agua en la orina en respuesta a diversas situaciones. Cuando existe un exceso de agua en el organismo y la osmolaridad del agua corporal está reducida, los riñones pueden excretar orina con una osmolaridad de tan solo 50 mOsm/l, una concentración que solo equivale a cerca de una sexta parte de la osmolaridad del líquido extracelular normal. Por el contrario, cuando existe una deficiencia de agua en el organismo y la osmolaridad del líquido extracelular está elevada, los riñones pueden excretar orina con una concentración de entre 1.200 y 1.400 mOsm/l. Tiene la misma importancia el hecho de que los riñones puedan excretar un gran volumen de orina diluida o un pequeño volumen de orina concentrada sin cambios importantes en la excreción de solutos como el sodio o el potasio. Esta capacidad para regular la excreción de agua con independencia de la excreción de solutos es necesaria para la supervivencia, sobre todo cuando la ingestión de líquido es limitada.

La hormona antidiurética controla la concentración de la orina

El organismo cuenta con un sistema de retroalimentación potente para regular la osmolaridad y la concentración de sodio en el plasma que actúa modificando la excreción renal de agua con independencia de la excreción de solutos. Un efector fundamental de esta retroalimentación es la *hormona antidiurética (ADH)*, también llamada *vasopresina*.

Cuando la osmolaridad de los líquidos corporales aumenta por encima de lo normal (los solutos de los líquidos corporales se concentran demasiado), el lóbulo posterior de la hipófisis secreta más ADH, que aumenta la permeabilidad al agua de los túbulos distales y de los conductos colectores, como se comentó en el [capítulo 28](#). Este mecanismo eleva la reabsorción de agua y reduce el volumen urinario, pero no altera notablemente la excreción renal de los solutos.

Cuando hay un exceso de agua en el organismo y la osmolaridad del líquido extracelular se reduce, desciende la secreción de ADH en el lóbulo posterior de la hipófisis, lo que disminuye la permeabilidad al agua del túbulo distal y los conductos colectores y conduce a la excreción de mayores cantidades de orina más diluida. De este modo, la presencia o falta de ADH determinan, en gran parte, que el riñón excrete una orina diluida o concentrada.

Mecanismos renales para excretar una orina diluida

Cuando existe un gran exceso de agua en el organismo, el riñón puede excretar hasta 20 l/día de orina diluida, con una concentración de tan solo 50 mOsm/l. El riñón realiza esta impresionante tarea reabsorbiendo continuamente solutos mientras deja de reabsorber grandes cantidades de agua en las porciones distales de la nefrona, incluidas la porción terminal del túbulo distal y los conductos colectores.

La [figura 29-1](#) muestra de forma aproximada la respuesta renal en un ser humano tras la ingestión de 1 l de agua. Obsérvese que el volumen urinario aumenta alrededor de seis veces con respecto a lo normal en los 45 min posteriores a la ingestión del agua. Sin embargo, la cantidad total de soluto

excretado permanece relativamente constante ya que la orina formada llega a estar diluida y la osmolaridad urinaria disminuye desde 600 hasta cerca de 100 mOsm/l. Así, tras la ingestión de un exceso de agua el riñón libra al organismo del exceso de agua, pero no excreta una mayor cantidad de solutos.

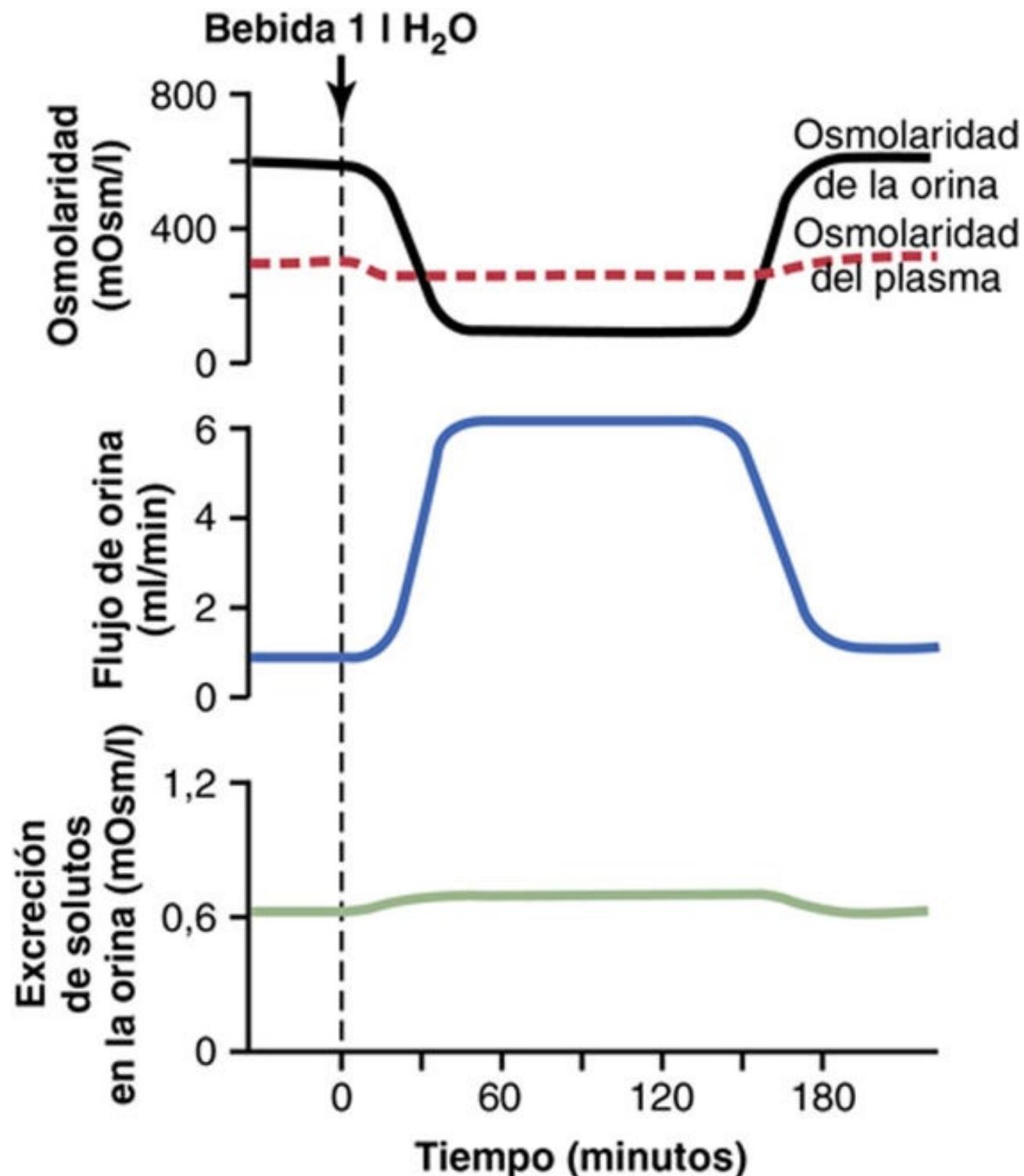


FIGURA 29-1 Diuresis acuosa en un ser humano tras la ingestión de 1 l de agua. Obsérvese que, tras la ingestión de agua, el volumen de orina aumenta y la osmolaridad urinaria disminuye, lo que causa la excreción de un gran volumen de orina diluida; pero la cantidad total de solutos excretada por los riñones permanece relativamente constante. Estas respuestas de los riñones impiden que la osmolaridad plasmática se reduzca mucho durante la ingestión de un exceso de agua.

Cuando el filtrado glomerular está recién formado, su osmolaridad es aproximadamente la misma

que la del plasma (300 mOsm/l). Para excretar el exceso de agua es necesario diluir el filtrado a medida que circula a lo largo del túbulo. Esta dilución se consigue reabsorbiendo más solutos que agua, como se muestra en la **figura 29-2**, pero esto solo tiene lugar en ciertos segmentos del sistema tubular, como se describe en los apartados siguientes.

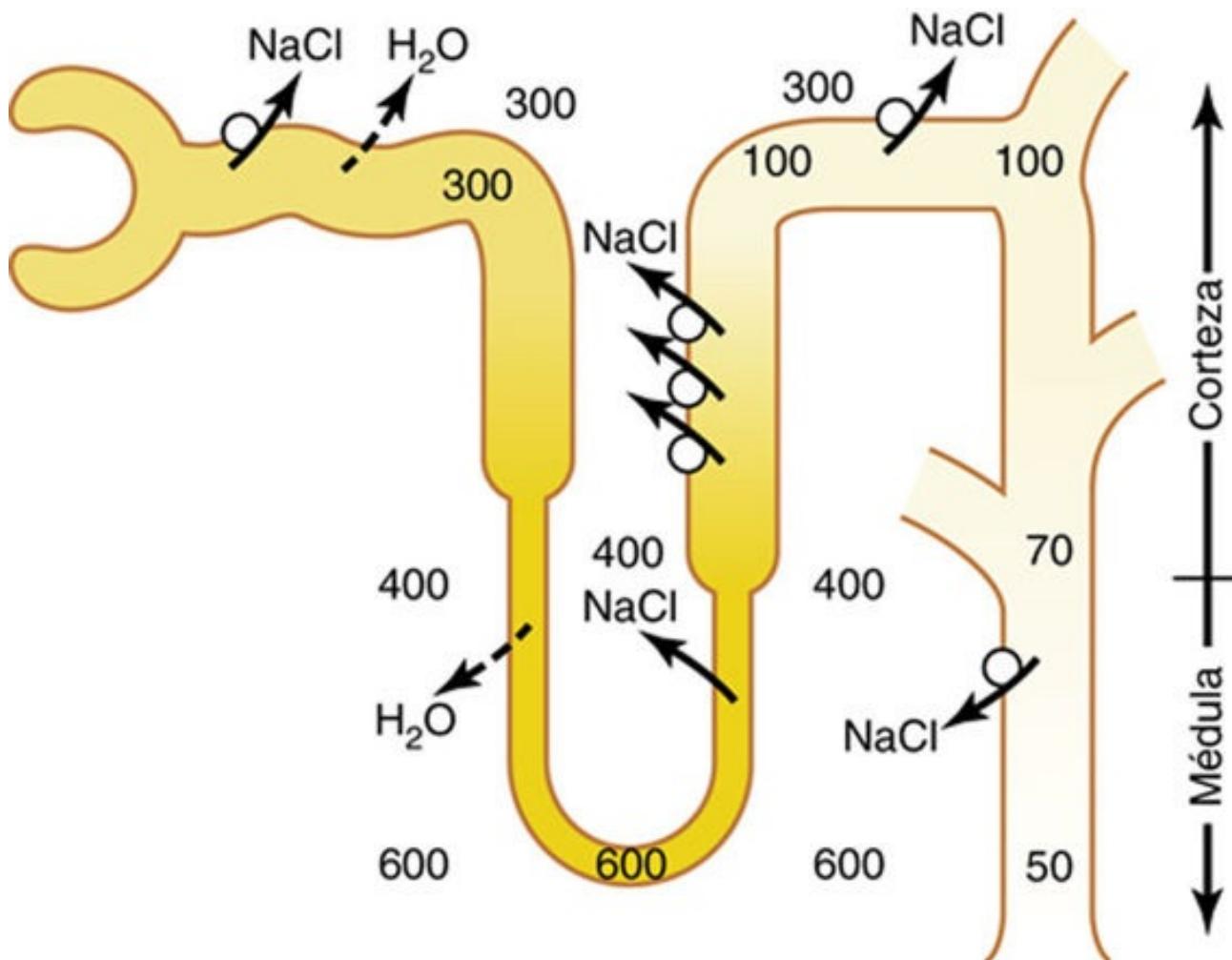


FIGURA 29-2 Formación de una orina diluida cuando las concentraciones de hormona antidiurética (ADH) son muy bajas. Obsérvese que, en el asa ascendente de Henle, el líquido tubular se hace muy diluido. En los túbulos distales y colectores, el líquido tubular se diluye todavía más debido a la reabsorción de cloruro de sodio y a que no se reabsorbe agua cuando las concentraciones de ADH son muy bajas. La falta de reabsorción de agua y la reabsorción continua de solutos dan lugar a un gran volumen de orina diluida. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

El líquido tubular continúa isoosmótico en el túbulos proximal

A medida que el líquido fluye a través del túbulo proximal, los solutos y el agua se reabsorben en igual proporción, de forma que se producen pequeños cambios en la osmolaridad; así, el líquido del túbulo proximal permanece isoosmótico respecto al plasma, con una osmolaridad aproximada de 300 mOsm/l. A medida que el líquido pasa por el asa descendente de Henle, el agua se reabsorbe por ósmosis y el líquido tubular alcanza el equilibrio con el líquido intersticial circundante de la médula renal, que es muy hipertónico (alrededor de dos a cuatro veces la osmolaridad del filtrado glomerular en su origen). Por tanto, el líquido tubular va aumentando su concentración a medida que fluye hacia la médula interna.

El líquido tubular se diluye en el asa ascendente de Henle

En la rama ascendente del asa de Henle, especialmente en el segmento grueso, se reabsorben con avidez el sodio, el potasio y el cloro. Pero esta porción del segmento tubular es impermeable al agua incluso en presencia de grandes cantidades de ADH. Por tanto, el líquido tubular va diluyéndose a medida que fluye por el asa ascendente de Henle hacia la porción inicial del túbulo distal, con una osmolaridad que disminuye progresivamente hasta llegar a unos 100 mOsm/l cuando el líquido entra en la porción inicial del segmento tubular distal. *De este modo, independientemente de si hay o no ADH, el líquido que abandona la parte inicial del segmento tubular distal es hiposmótico, con una osmolaridad que es tan solo alrededor de la tercera parte de la osmolaridad del plasma.*

El líquido tubular se diluye aún más en los túbulos distales y colectores si no hay ADH

Cuando el líquido diluido de la porción inicial del túbulo distal pasa a la porción final del túbulo contorneado distal, el conducto colector cortical y el conducto colector, se produce una reabsorción adicional de cloruro de sodio. Si no hay ADH, esta porción del túbulo es también impermeable al agua, con lo que la reabsorción adicional de solutos hace que el líquido tubular se diluya todavía más, reduciendo su osmolaridad hasta tan solo 50 mOsm/l. El hecho de que no se reabsorba agua y continúe la reabsorción de solutos lleva a la formación de un gran volumen de orina diluida.

En resumen, el mecanismo de formación de orina diluida consiste en la reabsorción continua de solutos en los segmentos distales del sistema tubular mientras no se reabsorbe el agua. En riñones sanos, el líquido que deja el asa ascendente de Henle y la primera parte del túbulo distal está siempre diluido, sea cual sea la concentración de ADH. Si falta la ADH, la orina se diluye más en la parte final del túbulo distal y en los conductos colectores, con lo que se excreta un gran volumen de orina diluida.

Los riñones conservan agua excretando una orina concentrada

La capacidad del riñón de formar una orina más concentrada que el plasma es esencial para la supervivencia de los mamíferos terrestres, incluidos los seres humanos. El agua se pierde continuamente a través de diversas vías, como los pulmones por evaporación hacia el aire espirado, el aparato digestivo a través de las heces, la piel a través de la evaporación y la sudoración y los riñones a través de la excreción de orina. Es necesario ingerir líquido para cubrir esta pérdida, pero la capacidad de los riñones de formar un volumen pequeño de orina concentrada minimiza la ingestión de líquido necesaria para mantener la homeostasis, una función que es especialmente importante cuando escasea el agua.

Cuando hay una deficiencia de agua en el organismo, los riñones forman orina concentrada mediante la excreción continua de solutos mientras aumenta la reabsorción de agua y reduce el volumen de orina formada. El riñón humano puede lograr una concentración máxima de orina de 1.200-1.400 mOsm/l, cuatro a cinco veces la osmolaridad del plasma.

Algunos animales del desierto, como el ratón saltador de Australia, pueden concentrar la orina hasta los 10.000 mOsm/l. Esta capacidad permite al ratón sobrevivir en el desierto sin beber agua; puede obtener suficiente agua a través del alimento ingerido y de la producida en el organismo en el metabolismo de los alimentos. Los animales adaptados a los ambientes de agua dulce suelen tener una capacidad de concentración de la orina mínima. Por ejemplo, los castores pueden concentrar la orina a solo 500 mOsm/l.

Volumen obligatorio de orina

La capacidad máxima de concentrar del riñón impone el volumen de orina que debe secretarse cada día para que el organismo elimine los productos de desecho metabólicos y los iones que se ingieren. Un ser humano normal de 70 kg debe ingerir unos 600 mOsm de soluto al día. Si la capacidad de concentración máxima es de 1.200 mOsm/l, el volumen *mínimo* de orina que debe excretarse, llamado *volumen obligatorio de orina*, puede calcularse como:

$$\frac{600 \text{ mOsm/día}}{1.200 \text{ mOsm/l}} = 0,5 \text{ l/día}$$

Esta pérdida mínima de volumen en la orina contribuye a la deshidratación, junto a la pérdida de agua en la piel, el aparato respiratorio y el tubo digestivo, cuando no se dispone de agua para beber.

La capacidad limitada del riñón humano de concentrar la orina hasta solo 1.200 mOsm/l aproximadamente explica por qué se produce una deshidratación grave cuando se intenta beber agua de mar. La concentración de cloruro de sodio en los océanos es del 3-5% de media, con una osmolaridad entre los 1.000 y los 1.200 mOsm/l. Beber 1 l de agua de mar con una concentración de 1.200 mOsm/l proporcionaría una ingestión total de cloruro de sodio de 1.200 mOsm. Si la capacidad de concentración máxima de la orina es de 1.200 mOsm/l, la cantidad de orina necesaria para excretar

1.200 mOsm sería de 1.200 mOsm dividida entre 1.200 mOsm/l, o 1 l. ¿Por qué entonces beber agua de mar produce deshidratación? La respuesta es que el riñón debe excretar también otros solutos, en especial la urea, que contribuyen a unos 600 mOsm/l cuando la orina está concentrada al máximo. Luego la concentración máxima de cloruro de sodio que los riñones pueden excretar es de unos 600 mOsm/l. Luego por cada litro de agua de mar bebida, serán necesarios 1,5 l de volumen de orina para eliminar del organismo los 1.200 mOsm de cloruro de sodio ingeridos además de los 600 mOsm de otros solutos como la urea. Esto daría lugar a una pérdida neta de líquido de 1 l por cada litro de agua de mar bebida, lo que explica la rápida deshidratación que se produce cuando las víctimas de un naufragio beben agua de mar. En cambio, un ratón saltador de Australia víctima de un naufragio podría beber libremente el agua de mar que deseara.

Densidad específica de la orina

La *densidad específica* de la orina se usa a menudo en los centros clínicos para proporcionar una rápida estimación de la concentración de solutos en orina. Cuanto más concentrada es la orina mayor es su densidad específica. En la mayoría de los casos, la densidad específica de la orina aumenta linealmente al hacerlo su osmolaridad ([fig. 29-3](#)). No obstante, la densidad específica de la orina es una medida del peso de solutos en un volumen dado de orina y, por tanto, está determinada por el número y el tamaño de las moléculas de soluto. En cambio, la osmolaridad está determinada únicamente por el número de moléculas de soluto en un volumen dado.

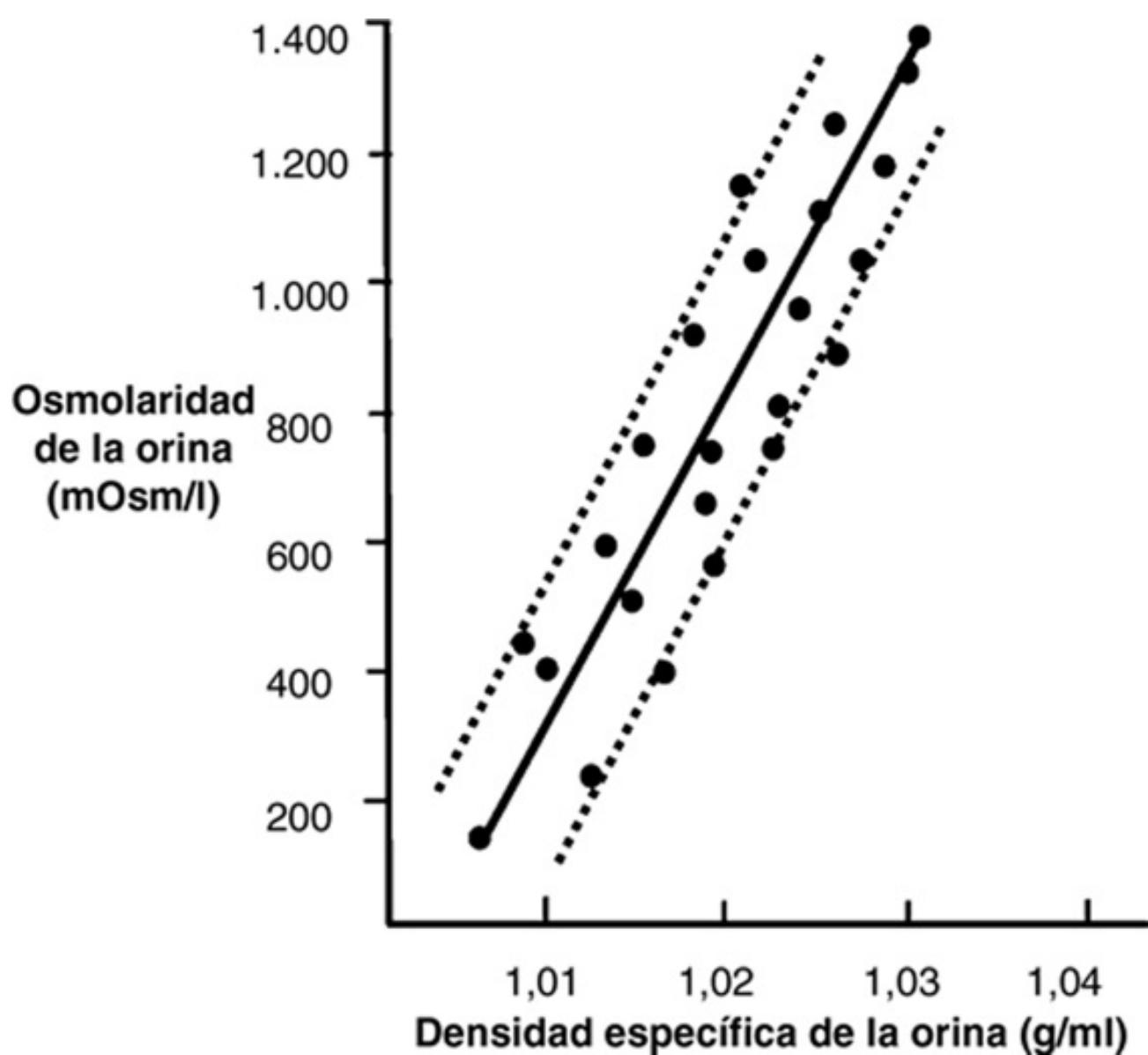


FIGURA 29-3 Relación entre densidad específica (g/ml) y osmolaridad de la orina.

La densidad específica de la orina se expresa generalmente en g/ml y, en los seres humanos, suele estar comprendida entre 1,002 y 1,028 g/ml, con un aumento de 0,001 por cada 35-40 mOsmol/l de aumento en la osmolaridad de la orina. Esta relación entre densidad específica y osmolaridad se ve alterada cuando existen cantidades importantes de moléculas grandes en la orina, como glucosa, medios de radiocontraste utilizados con fines diagnósticos o algunos antibióticos. En estos casos, las medidas de densidad específica de la orina pueden sugerir falsamente una orina altamente concentrada, a pesar de que su osmolalidad es normal.

Se dispone de tiras reactivas para medir la densidad específica aproximada de la orina, si bien la mayoría de los laboratorios realizan la medición con un refractómetro.

Requisitos para excretar una orina concentrada: concentraciones altas de ADH y médula renal hiperosmótica

Los requisitos básicos para formar una orina concentrada son: 1) una *concentración elevada de ADH*, lo que aumenta la permeabilidad de los túbulos distales y los conductos colectores al agua y permite a estos segmentos tubulares reabsorber agua con avidez, y 2) una *elevada osmolaridad del líquido del intersticio medular renal*, que proporciona el gradiente osmótico necesario para reabsorber el agua en

presencia de concentraciones altas de ADH.

El intersticio medular renal que rodea los conductos colectores es normalmente hiperosmótico, de manera que cuando las concentraciones de ADH son altas, el agua se mueve a través de la membrana tubular por ósmosis hacia el intersticio renal; desde aquí pasa de nuevo a la sangre a través de los vasos rectos. Por tanto, la capacidad de concentrar la orina está limitada por la concentración de ADH y el grado de hiperosmolaridad de la médula renal. Más adelante comentamos los factores que controlan la secreción de ADH, pero ahora ¿cuál es el proceso por el cual el líquido del intersticio medular renal se hace hiperosmótico? En este proceso participa el *mecanismo multiplicador de contracorriente*.

El mecanismo multiplicador de contracorriente depende de la disposición anatómica especial de las asas de Henle y de los vasos rectos, los capilares peritubulares especializados de la médula renal. En el ser humano, alrededor del 25% de las nefronas son *nefronas yuxtamedulares*, con asas de Henle y vasos rectos que se introducen en profundidad en la médula antes de volver a la corteza. Parte de las asas de Henle se introducen hasta la punta de las papilas renales que se proyectan desde la médula hasta la pelvis renal. Paralelas a las asas largas de Henle están los vasos rectos, que también se introducen hasta la médula antes de volver a la corteza renal. Y, finalmente, los conductos colectores, que transportan orina a través de la médula renal hiperosmótica antes de que se excrete, también desempeñan una función crítica en el mecanismo de contracorriente.

El mecanismo multiplicador de contracorriente da lugar a un intersticio medular renal hiperosmótico

La osmolaridad del líquido intersticial en casi todas las partes del cuerpo es de unos 300 mOsm/l, que es similar a la osmolaridad del plasma. (Como se comentó en el [capítulo 25](#), la *actividad osmolar corregida*, responsable de la atracción y repulsión intermoleculares, es de unos 282 mOsm/l.) La osmolaridad del líquido intersticial en la médula renal es mucho mayor, y puede aumentar progresivamente de unos 1.200 a 1.400 mOsm/l en la punta pélvica de la médula. Esto significa que el intersticio medular renal ha acumulado muchos más solutos que agua. Una vez que se consigue una concentración alta de solutos en la médula, se mantiene mediante una entrada y salida equilibradas de solutos y de agua.

Los principales factores que contribuyen al aumento de la concentración de solutos en la médula renal son:

1. El transporte activo de iones de sodio y el cotransporte de iones de potasio, cloro y otros fuera de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle hacia el intersticio medular.
2. El transporte activo de iones desde los conductos colectores hacia el intersticio medular.
3. La difusión facilitada de urea desde los conductos colectores de la médula interna hacia el intersticio medular.
4. La difusión de pequeñas cantidades de agua desde los túbulos medulares hacia el intersticio medular, mucho menor que la reabsorción de solutos hacia el intersticio medular.

Características especiales del asa de Henle que hacen que los solutos queden atrapados en la médula renal

Las características del transporte que tiene lugar en las asas de Henle se resumen en la **tabla 29-1**, junto con las propiedades de los túbulos proximales, los túbulos distales, los túbulos colectores corticales y los conductos colectores medulares internos.

Tabla 29-1

Resumen de las características tubulares: concentración de la orina

| | Transporte activo de NaCl | Permeabilidad | | |
|-----------------------------------|---------------------------|------------------|------|------|
| | | H ₂ O | NaCl | Urea |
| Túbulo proximal | ++ | ++ | + | + |
| Rama descendente fina | 0 | ++ | + | + |
| Rama ascendente fina | 0 | 0 | + | + |
| Rama ascendente gruesa | ++ | 0 | 0 | 0 |
| Túbulo distal | + | +ADH | 0 | 0 |
| Túbulo colector cortical | + | +ADH | 0 | 0 |
| Conducto colector medular interno | + | +ADH | 0 | +ADH |

ADH, hormona antidiurética; NaCl, cloruro de sodio; 0, nivel mínimo de transporte activo o permeabilidad; +, nivel moderado de transporte activo o permeabilidad; ++, nivel alto de transporte activo o permeabilidad; +ADH, la permeabilidad al agua o la urea aumenta por la ADH.

Una razón importante de la elevada osmolaridad medular es el transporte activo de sodio y el cotransporte de iones potasio, cloro y otros desde el asa ascendente gruesa de Henle hacia el intersticio. Esta bomba es capaz de establecer un gradiente de concentración de unos 200 mOsm entre la luz tubular y el líquido intersticial. Debido a que la rama ascendente gruesa es casi impermeable al agua, a los solutos bombeados no les sigue un flujo osmótico de agua hacia el intersticio. De este modo, el transporte activo de sodio y de otros iones fuera del asa ascendente gruesa añade más solutos que agua al intersticio medular renal. Hay cierta reabsorción pasiva de cloruro de sodio en la rama ascendente fina del asa de Henle, que también es impermeable al agua, lo que contribuye más a elevar la concentración de solutos que hay en el intersticio de la médula renal.

La rama descendente del asa de Henle, al contrario que la rama ascendente, es muy permeable al agua, y la osmolaridad del líquido tubular se iguala rápidamente a la osmolaridad de la médula renal. Luego el agua se difunde fuera de la rama descendente del asa de Henle hacia el intersticio, y la osmolaridad del líquido tubular aumenta gradualmente a medida que fluye hacia la punta del asa de Henle.

Pasos implicados en la hiperosmolaridad del intersticio medular renal

Teniendo en cuenta estas características del asa de Henle, comentemos cómo la médula renal se hace hiperosmótica. En primer lugar, supongamos que el asa de Henle está llena de líquido con una concentración de 300 mOsm/l, la misma que deja el túbulo proximal (**fig. 29-4**, paso 1). Despues, la bomba de iones activa de *la rama ascendente gruesa* del asa de Henle reduce la concentración dentro

del túbulo y eleva la concentración intersticial; esta bomba establece un gradiente de concentración de 200 mOsm/l entre el líquido tubular y el líquido intersticial (paso 2). El límite del gradiente es de unos 200 mOsm/l porque la difusión paracelular de iones de vuelta al túbulo compensa finalmente el transporte de iones fuera de la luz cuando se consigue un gradiente de concentración de 200 mOsm/l.

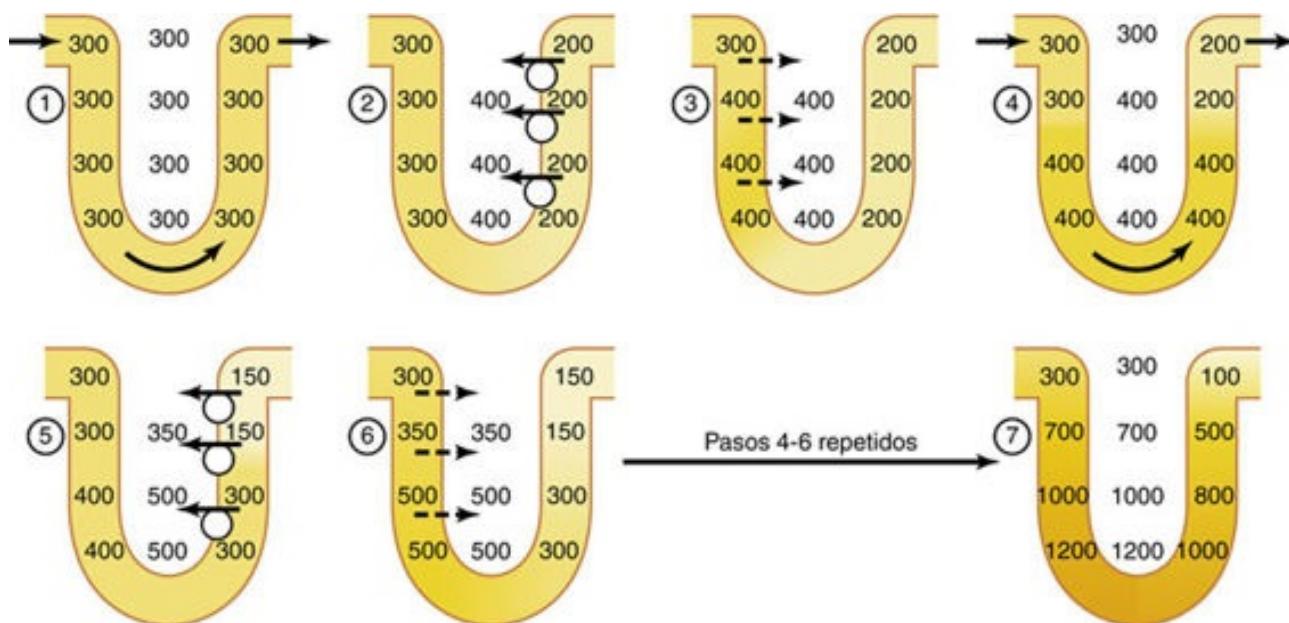


FIGURA 29-4 Sistema multiplicador por contracorriente en el asa de Henle para la producción de una médula renal hiperosmótica. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

El paso 3 consiste en que el líquido tubular en la *rama descendente del asa de Henle* y el líquido intersticial alcanzan con rapidez el equilibrio osmótico debido a la ósmosis de agua fuera de la rama descendente. La osmolaridad intersticial se mantiene en 400 mOsm/l debido a un transporte continuo de iones fuera de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Luego, por sí mismo, el transporte activo de cloruro de sodio fuera de la rama ascendente gruesa es capaz de establecer solo un gradiente de concentración de 200 mOsm/l, que es mucho menos que el conseguido mediante el sistema multiplicador de contracorriente.

El paso 4 es un flujo adicional de líquido hacia el asa de Henle desde el túbulo proximal, que hace que el líquido hiperosmótico formado antes en la rama descendente fluya hacia la rama ascendente. Una vez que este líquido está en la rama ascendente, se bombean más iones hacia el intersticio, quedando el agua en el líquido tubular, hasta que se establece un gradiente osmótico de 200 mOsm/l, con un aumento de la osmolaridad del líquido intersticial hasta los 500 mOsm/l (paso 5). Después y de nuevo, el líquido que está en la rama descendente alcanza el equilibrio con el líquido intersticial medular hiperosmótico (paso 6), y a medida que el líquido tubular hiperosmótico procedente de la rama descendente del asa de Henle fluye hacia la rama ascendente, todavía más soluto es bombeado continuamente fuera de los túbulos y se deposita en el intersticio medular.

Estos pasos se repiten una y otra vez, con el efecto neto de añadir más y más soluto a la médula por encima de agua; con el tiempo suficiente, *este proceso atrapa gradualmente solutos en la médula y multiplica el gradiente de concentración establecido por el bombeo activo de iones fuera de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, lo que finalmente eleva la osmolaridad del líquido intersticial a 1.200-1.400 mOsm/l como se muestra en el paso 7.*

De este modo, la reabsorción repetida de cloruro de sodio por la rama gruesa ascendente del asa de Henle y la entrada continua de cloruro de sodio desde el túbulo proximal hacia el asa de Henle se

llama *multiplicador por contracorriente*. El cloruro de sodio reabsorbido de la rama ascendente del asa de Henle se añade al cloruro de sodio recién llegado, lo que «multiplica» su concentración en el intersticio medular.

Función del túbulo distal y de los conductos colectores en la excreción de una orina concentrada

Cuando el líquido tubular deja el asa de Henle y fluye hacia el túbulo contorneado distal en la corteza renal, el líquido se diluye, con una osmolaridad de solo 100 mOsm/l (**fig. 29-5**). La primera parte del túbulo distal diluye más el líquido tubular porque este segmento, como el asa ascendente de Henle, transporta de forma activa cloruro de sodio fuera del túbulo, pero es relativamente impermeable al agua.

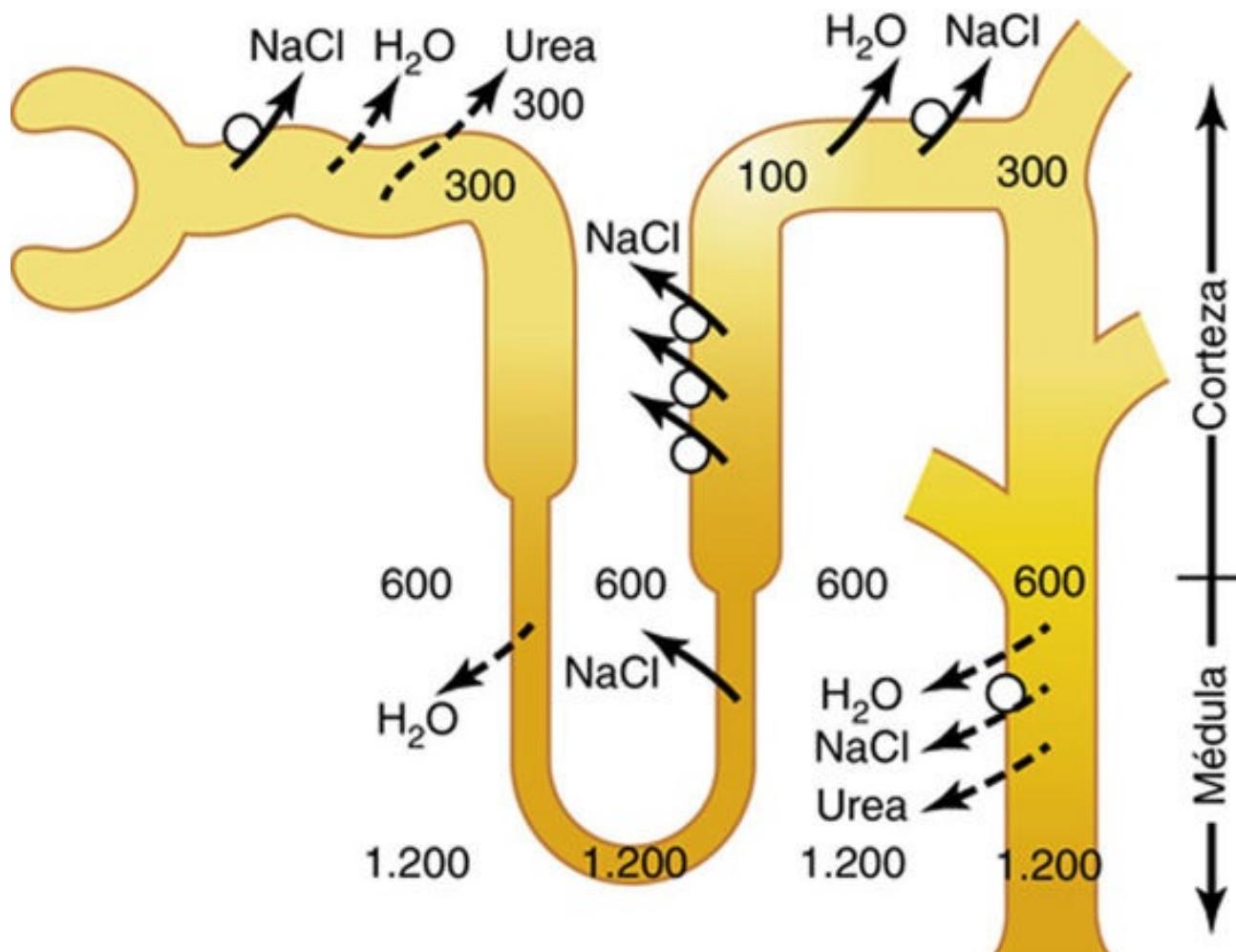


FIGURA 29-5 Formación de una orina concentrada cuando las concentraciones de hormona antidiurética (ADH) son altas. Obsérvese que el líquido que deja el asa de Henle está diluido, pero se concentra a medida que se absorbe el agua en los túbulos distales y colectores. Con concentraciones altas de ADH, la osmolaridad de la orina es aproximadamente la misma que la osmolaridad del intersticio medular renal en la papila, que es de unos 1.200 mOsm/l. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

A medida que el líquido fluye hacia el túbulo colector cortical, la cantidad de agua reabsorbida depende mucho de la concentración plasmática de ADH. Si falta la ADH, este segmento es casi impermeable al agua y no reabsorbe agua sino que continúa reabsorbiendo solutos y diluye más la

orina. Cuando hay una concentración alta de ADH, el túbulo colector cortical se hace muy permeable al agua, de manera que se reabsorben ahora grandes cantidades de agua desde el túbulo hacia el intersticio de la corteza, donde es barrida por el flujo rápido de los capilares peritubulares. *El hecho de que estas grandes cantidades de agua se reabsorban hacia la corteza, en lugar de hacia la médula renal, ayuda a conservar la elevada osmolaridad del líquido intersticial medular.*

A medida que el líquido tubular fluye a lo largo de los conductos colectores medulares, hay una mayor reabsorción de agua desde el líquido tubular hacia el intersticio, pero la cantidad total de agua es relativamente pequeña comparada con la añadida al intersticio cortical. El agua reabsorbida sale por los vasos rectos hacia la sangre venosa. Cuando hay concentraciones elevadas de ADH, los conductos colectores se hacen permeables al agua, de manera que el líquido al final de los conductos colectores tiene prácticamente la misma osmolaridad que el líquido intersticial de la médula renal, unos 1.200 mOsm/l (v. [fig. 29-4](#)). De este modo, reabsorbiendo la mayor cantidad de agua posible, los riñones forman una orina muy concentrada, excretando cantidades normales de solutos en la orina mientras añaden agua al líquido extracelular y compensan las deficiencias de agua corporal.

La urea contribuye a la hiperosmolaridad del intersticio medular renal y a la formación de una orina concentrada

Hasta ahora hemos considerado solo la contribución del cloruro de sodio a la hiperosmolaridad del intersticio medular renal. Pero la urea contribuye a alrededor de un 40-50% de la osmolaridad (500-600 mOsm/l) del intersticio medular renal cuando el riñón está formando una orina concentrada al máximo. Al contrario que el cloruro de sodio, la urea se reabsorbe de forma pasiva desde el túbulo. Cuando hay una deficiencia de agua y la concentración de ADH es alta, se reabsorben de forma pasiva grandes cantidades de urea desde los conductos colectores medulares internos hacia el intersticio.

El mecanismo de reabsorción de la urea hacia la médula renal es como sigue. A medida que el agua fluye por el asa ascendente de Henle y hacia los túbulos distal y colector cortical, se reabsorbe poca urea porque estos segmentos son impermeables a la misma (v. [tabla 29-1](#)). En presencia de concentraciones elevadas de ADH, el agua se reabsorbe rápidamente desde el túbulo colector cortical y la concentración de urea aumenta rápidamente porque la urea no es muy difusible en esta parte del túbulo.

Entonces, a medida que el líquido tubular fluye hacia los conductos colectores medulares internos, todavía se reabsorbe más agua, lo que da lugar a una concentración de urea en el líquido incluso mayor. Esta elevada concentración de urea en el líquido tubular del conducto colector medular interno hace que la urea difunda fuera del túbulo hacia el líquido intersticial renal. Esta difusión está muy facilitada por *transportadores de la urea*, UT-A1 y UT-A3. Estos transportadores de la urea se activan por la acción de la ADH, lo que aumenta el transporte de urea fuera del conducto colector medular interno incluso más cuando las concentraciones de ADH están elevadas. El movimiento simultáneo de agua y urea fuera de los conductos colectores medulares internos mantiene una elevada concentración de urea en el líquido tubular y, finalmente, en la orina, incluso aunque la urea se reabsorba.

La función fundamental de la urea en la contribución a la capacidad de concentrar la orina se evidencia por el hecho de que las personas que ingieren una dieta hiperproteica, que origina grandes cantidades de urea como productos de «desecho» nitrogenados, pueden concentrar la orina mucho mejor que las personas cuya ingestión de proteínas y producción de urea son bajas. La malnutrición se acompaña de una baja concentración de urea en el intersticio medular y de un deterioro considerable de la capacidad de concentrar la orina.

La recirculación de la urea desde el conducto colector hasta el asa de Henle contribuye a la hiperosmolaridad de la médula renal

Una persona sana suele excretar un 20-50% de la carga de urea filtrada. En general, la excreción de urea está determinada sobre todo por tres factores: 1) la concentración de la urea en el plasma; 2) la filtración glomerular (FG), y 3) la reabsorción de urea tubular renal. En los pacientes con nefropatías y grandes reducciones de la FG, la concentración plasmática de la urea aumenta mucho, lo que normaliza la carga de urea filtrada y la excreción de urea (igualándola a la producción de urea), a pesar de la menor FG.

En el túbulo proximal se reabsorbe el 40-50% de la urea filtrada, pero incluso así, la concentración de urea en el líquido tubular aumenta debido a que la urea no es tan difusible como el agua. La concentración de urea continúa aumentando a medida que el líquido tubular fluye hacia los segmentos finos del asa de Henle, debido en parte a la reabsorción del agua en el asa de Henle, pero también por la cierta *secreción* de urea hacia el asa fina de Henle desde el intersticio medular ([fig. 29-6](#)). La secreción pasiva de urea en las finas asas de Henle se ve facilitada por el transportador de urea UT-A2.

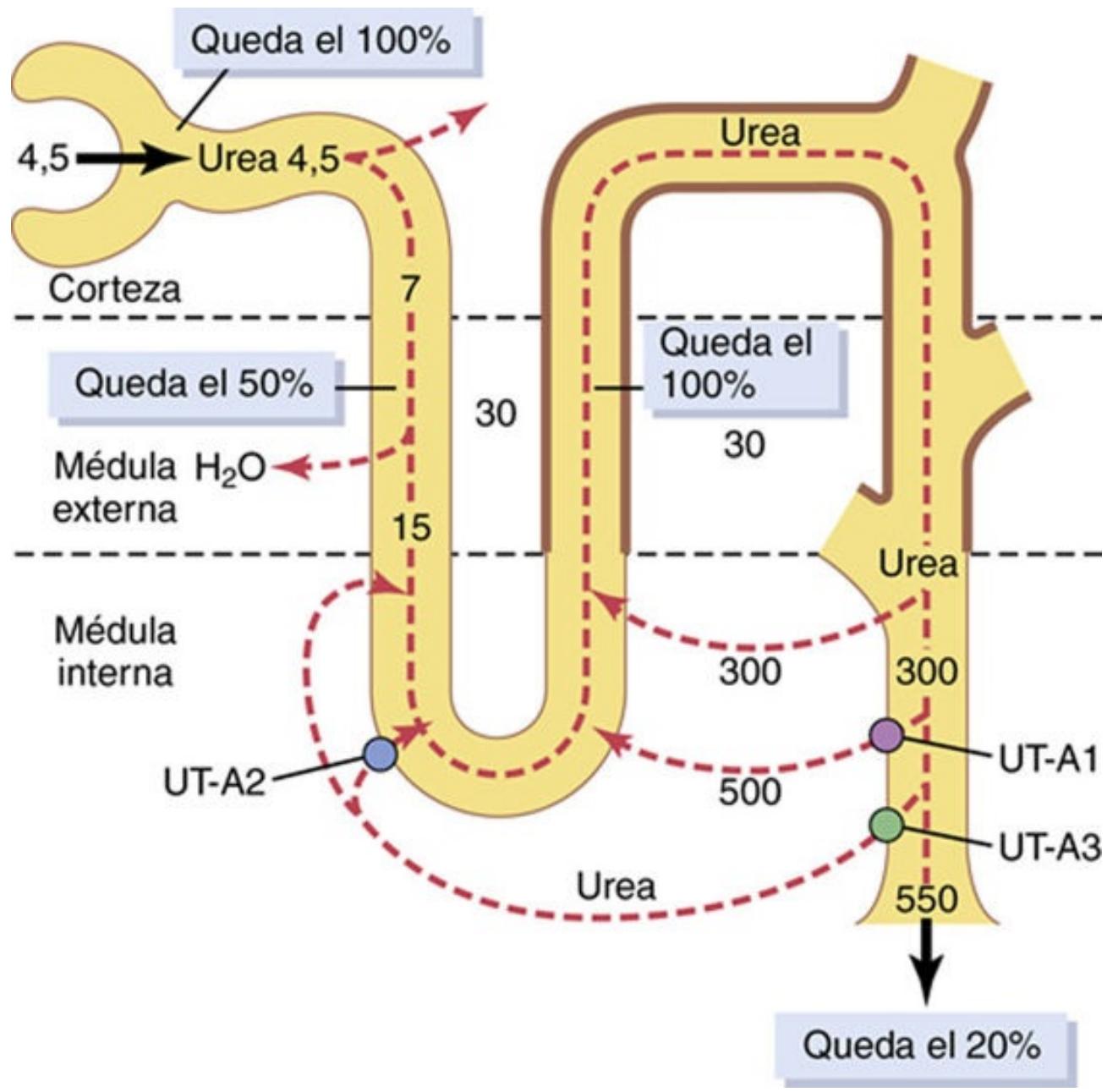


FIGURA 29-6 Recirculación de la urea absorbida desde el conducto colector medular hacia el líquido intersticial. Esta urea difunde hacia el asa fina de Henle y después pasa a través de los túbulos distales y finalmente hacia el conducto colector. La recirculación de la urea ayuda a atrapar la urea en la médula renal y contribuye a la hiperosmolaridad de esta parte del riñón. Las líneas oscuras, desde el asa ascendente gruesa de Henle hasta los conductos colectores medulares, indican que estos segmentos no son muy permeables a la urea. Los transportadores de la urea UT-A1 y UT-A3 facilitan la difusión de urea fuera de los conductos colectores medulares, mientras que UT-A2 facilita la difusión de urea en el asa fina de Henle descendente. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles de urea por litro durante la antidiuresis, cuando hay grandes cantidades de hormona antidiurética. Los porcentajes de carga filtrada de urea que permanece en los túbulos se indican en los recuadros.)

La rama gruesa del asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector cortical son todos relativamente impermeables a la urea, y se reabsorbe muy poca urea en estos segmentos tubulares. Cuando el riñón está formando una orina concentrada y hay concentraciones altas de ADH, la reabsorción de agua en el túbulo distal y en el túbulo colector cortical aumenta más la concentración de la urea en el líquido tubular. Como esta urea fluye hacia el interior del conducto colector medular, la elevada concentración de urea en el líquido tubular y los transportadores de la urea UT-A1 y UT-A3 hacen que la urea difunda hacia el intersticio medular. Una parte moderada de la urea que se mueve hacia el intersticio medular difunde finalmente al asa fina de Henle, de manera que sube por el asa

ascendente de Henle, el túbulo distal, el túbulo colector cortical y de nuevo al conducto colector medular. De esta forma, la urea puede recircular a través de estas partes terminales del sistema tubular varias veces antes de ser excretada. Cada vuelta alrededor del círculo contribuye a aumentar más la urea.

Esta recirculación de la urea constituye un mecanismo adicional de formación de una médula renal hiperosmótica. Debido a que la urea es uno de los productos de desecho más abundantes que tienen que excretar los riñones, este mecanismo de concentración de la urea antes de que se excrete es esencial para economizar líquido corporal cuando el agua escasea.

Cuando hay demasiada agua en el cuerpo, la velocidad de flujo de la orina suele aumentar y, por tanto, la concentración de urea en los conductos colectores medulares internos se reduce, lo que provoca una menor difusión de urea en el intersticio medular renal. Los niveles de ADH también se reducen cuando existe un exceso de agua corporal, lo que a su vez hace disminuir la permeabilidad de los conductos colectores medulares internos al agua y a la urea, y se excreta más urea en la orina.

El intercambio por contracorriente en los vasos rectos conserva la hiperosmolaridad en la médula renal

A la médula renal debe llegar un flujo de sangre que cubra las necesidades metabólicas de las células de esta parte del riñón. Sin un sistema de flujo sanguíneo medular especial, los solutos bombeados a la médula renal por el sistema multiplicador por contracorriente se disiparían rápidamente.

El flujo sanguíneo de la médula renal tiene dos características que contribuyen a conservar las elevadas concentraciones de solutos:

1. El flujo sanguíneo medular es bajo, suponiendo menos de un 5% del flujo sanguíneo renal total. Este flujo sanguíneo lento es suficiente para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos, pero ayuda a minimizar la pérdida de solutos del intersticio medular.

2. Los vasos rectos sirven de intercambiadores por contracorriente, lo que minimiza el lavado de solutos del intersticio medular.

El mecanismo de intercambio por contracorriente opera como sigue ([fig. 29-7](#)). La sangre entra y deja la médula a través de los vasos rectos en el límite entre la corteza y la médula renal. Los vasos rectos, como otros capilares, son muy permeables a los solutos que hay en la sangre, excepto a las proteínas plasmáticas. A medida que la sangre desciende hacia la médula en dirección a las papilas, se concentra cada vez más, en parte por la entrada de solutos desde el intersticio y en parte por la pérdida de agua hacia el intersticio. En el momento en que la sangre alcanza las puntas de los vasos rectos tiene una concentración de unos 1.200 mOsm/l, la misma que el intersticio medular. A medida que la sangre sube de nuevo hacia la corteza, cada vez es menos concentrada al difundir los solutos hacia el intersticio medular y moverse el agua hacia los vasos rectos.

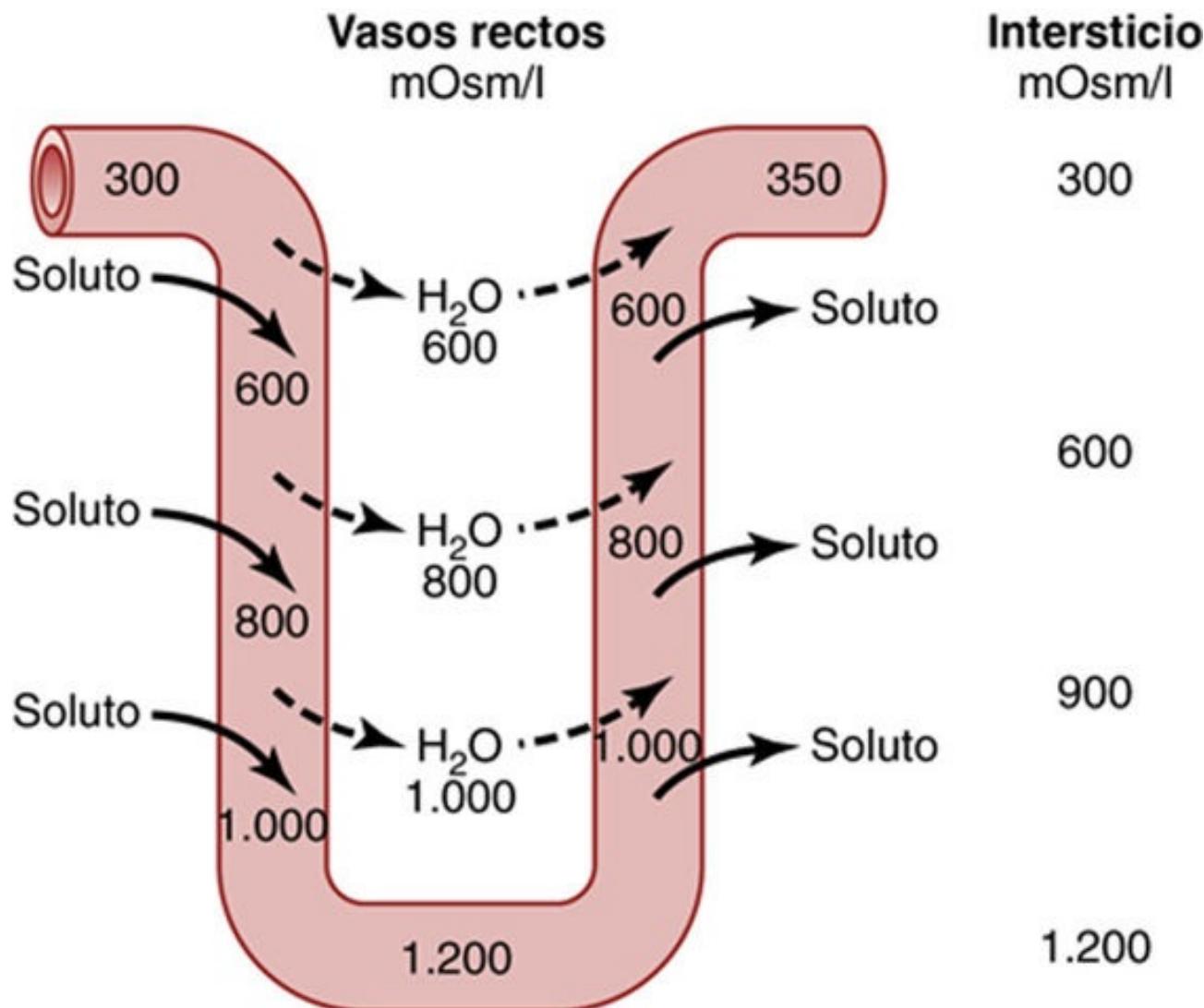


FIGURA 29-7 Intercambio por contracorriente en los vasos rectos. El plasma que fluye por la rama descendente de los vasos rectos es cada vez más hiperosmótico por la difusión del agua fuera de la sangre y la difusión de solutos desde el líquido del intersticio renal hacia la sangre. En la rama ascendente de los vasos rectos, los solutos difunden hacia el líquido intersticial y el agua difunde de nuevo hacia los vasos rectos. Se perderían grandes cantidades de solutos desde la médula renal sin la forma en U de los capilares de los vasos rectos. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

Aunque se intercambian grandes cantidades de líquido y de solutos a través de los vasos rectos, hay una dilución neta pequeña de la concentración del líquido intersticial en cada nivel de la médula renal debido a la forma en U de los capilares de los vasos rectos, que actúan como intercambiadores por contracorriente. Así, *los vasos rectos no crean la hiperosmolaridad medular, pero evitan que se disipe*.

La estructura en forma de U de los vasos minimiza la pérdida de solutos desde el intersticio, pero no impide el flujo en masa de líquido y solutos hacia la sangre a través de las presiones hidrostáticas y coloidosmóticas que favorecen la reabsorción en estos capilares. En condiciones estables, los vasos rectos se llevan la misma cantidad de solutos y agua que se absorbe en los túbulos medulares, y se mantiene la elevada concentración de solutos establecida por el mecanismo de contracorriente.

El aumento del flujo sanguíneo medular reduce la capacidad de concentrar la orina

Ciertos vasodilatadores pueden aumentar de forma acentuada el flujo sanguíneo en la médula renal, con lo que «lavan» parte de los solutos de la médula renal y reducen la capacidad máxima de concentrar la orina. Incrementos grandes de la presión arterial pueden aumentar también el flujo sanguíneo de la médula renal en mayor grado que en otras regiones del riñón y tender a lavar el

intersticio hiperosmótico, lo que reduce la capacidad de concentración de la orina. Como se comentó antes, la capacidad máxima de concentrar la orina del riñón está determinada no solo por la cantidad de ADH, sino por la osmolaridad del líquido intersticial de la médula renal. Incluso con concentraciones máximas de ADH, la capacidad para concentrar la orina se reducirá si el flujo sanguíneo medular aumenta lo suficiente como para reducir la hiperosmolaridad de la médula renal.

Resumen del mecanismo de concentración de la orina y de los cambios en la osmolaridad en diferentes segmentos de los túbulos

Los cambios en la osmolaridad y el volumen del líquido tubular a medida que pasa por las diferentes partes de la nefrona se muestran en la **figura 29-8**.

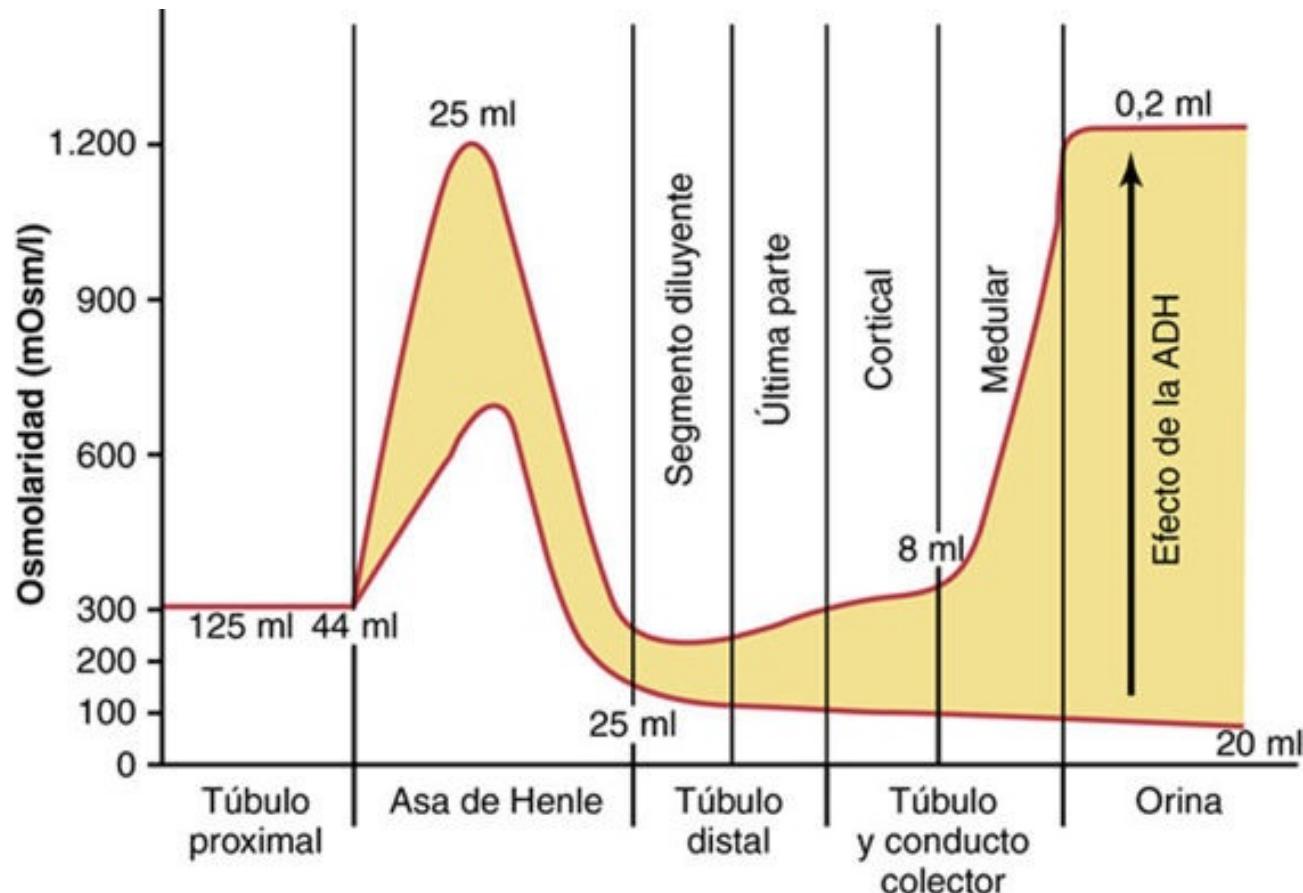


FIGURA 29-8 Cambios en la osmolaridad del líquido tubular a medida que pasa a través de diferentes segmentos tubulares en presencia de concentraciones altas de hormona antidiurética (ADH) y sin ADH. (Los valores numéricos indican los volúmenes aproximados en mililitros por minuto o las osmolaridades en miliosmoles por litro de líquido que fluye a lo largo de los diferentes segmentos tubulares.)

Túbulo proximal

Alrededor del 65% de los electrólitos filtrados se reabsorben en el túbulo proximal. Pero las membranas tubulares proximales son muy permeables al agua, de manera que siempre que se reabsorben solutos, el agua también difunde a través de la membrana tubular por ósmosis. La difusión de agua a través del epitelio tubular proximal es facilitada por el canal de agua *acuaporina 1 (AQP-1)*.

Por tanto, la osmolaridad del líquido sigue siendo aproximadamente la misma que la del filtrado glomerular, 300 mOsm/l.

Asa descendente de Henle

A medida que el líquido fluye por el asa descendente de Henle, el agua se reabsorbe hacia la médula. La rama descendente contiene también AQP-1 y es muy permeable al agua, pero mucho menos al cloruro de sodio y a la urea. La osmolaridad del líquido que fluye a través del asa descendente aumenta gradualmente hasta que casi se iguala a la del líquido intersticial que le rodea, que es de unos 1.200 mOsm/l cuando la concentración sanguínea de ADH es elevada.

Cuando se está formando una orina diluida, debido a la baja concentración de ADH, la osmolaridad del intersticio medular es menor de 1.200 mOsm/l; en consecuencia, la osmolaridad del líquido tubular del asa descendente disminuye. Esta reducción en la concentración se debe en parte al hecho de que se absorbe menos urea en el intersticio medular a partir de los conductos colectores cuando las concentraciones de ADH son bajas y el riñón está formando un gran volumen de orina diluida.

Asa ascendente fina de Henle

La rama ascendente fina es prácticamente impermeable al agua, pero reabsorbe parte del cloruro de sodio. Debido a la elevada concentración del cloruro de sodio en el líquido tubular, y por la extracción de agua del asa descendente de Henle, hay una difusión pasiva del cloruro de sodio desde la rama ascendente fina hacia el intersticio medular. Así, el líquido tubular se diluye más a medida que el cloruro de sodio difunde fuera del túbulo y el agua permanece en él.

Parte de la urea absorbida en el intersticio medular a partir de los conductos colectores también difunde a la rama ascendente, lo que devuelve la urea al sistema tubular y ayuda a impedir el lavado de la médula renal. Este *reciclado de la urea* es un mecanismo adicional que contribuye a la hiperosmolaridad de la médula renal.

Asa ascendente gruesa de Henle

La parte gruesa del asa ascendente de Henle es prácticamente impermeable al agua, pero grandes cantidades de sodio, cloro y potasio y otros tipos de iones se transportan activamente desde el túbulo hacia el intersticio medular. Luego el líquido presente en la rama ascendente gruesa del asa de Henle se diluye mucho, lo que reduce la concentración a unos 100 mOsm/l.

Primera parte del túbulo distal

La primera parte del túbulo distal tiene propiedades similares a las del asa ascendente gruesa de Henle, de manera que la dilución del líquido tubular a unos 50 mOsm/l tiene lugar a medida que los solutos se reabsorben mientras el agua permanece en el túbulo.

Parte final del túbulo distal y túbulos colectores corticales

Al final del túbulo distal y en los túbulos colectores corticales, la osmolaridad del líquido depende de la concentración de ADH. Con concentraciones altas de ADH, estos túbulos son muy permeables al agua, y se reabsorben cantidades significativas de agua. Pero la urea no es muy difusible en esta parte de la nefrona, lo que da lugar a una mayor concentración de la urea a medida que se reabsorbe el agua. Este proceso permite que la mayor parte de la urea que llega al túbulo distal y al conducto colector pase a los conductos colectores medulares internos, desde donde al final se reabsorbe o excreta en la orina. Sin ADH se reabsorbe poca agua en la parte final del túbulo distal y en el túbulo colector.

cortical; luego la osmolaridad se reduce más debido a la reabsorción activa continua de iones en estos segmentos.

Conductos colectores medulares internos

La concentración de líquido en los conductos colectores medulares internos también depende de la ADH y la osmolaridad del intersticio medular circundante establecida por el mecanismo de contracorriente. En presencia de grandes cantidades de ADH, estos conductos son muy permeables al agua, y el agua difunde desde el túbulo hacia el líquido intersticial hasta que se alcanza el equilibrio osmótico, con el líquido tubular aproximadamente a la misma concentración que el intersticio medular renal (1.200-1.400 mOsm/l). Por tanto, cuando la presencia de ADH es alta se produce un volumen pequeño de orina concentrada. Debido a que la reabsorción del agua aumenta la concentración de la urea en el líquido tubular, y a que los conductos colectores medulares internos tienen transportadores específicos de la urea que facilitan mucho la difusión, gran parte de la urea muy concentrada que hay en los conductos difunde desde la luz tubular hacia el intersticio medular. Esta absorción de la urea hacia la médula renal contribuye a la elevada osmolaridad del intersticio medular y a la elevada capacidad de concentración del riñón.

Hay que considerar varios puntos importantes que pueden no ser obvios en esta exposición. En primer lugar, aunque el cloruro de sodio es uno de los principales solutos que contribuyen a la hiperosmolaridad del intersticio medular, *el riñón puede, cuando es necesario, excretar una orina muy concentrada que contiene poco cloruro de sodio*. La hiperosmolaridad de la orina en estas circunstancias se debe a las grandes concentraciones de otros solutos, en especial de productos de desecho como la urea y la creatinina. Una situación en que esto ocurre es en la deshidratación que acompaña a una ingestión escasa de sodio. Como se comentó en el [capítulo 30](#), ingerir poco sodio estimula la formación de las hormonas angiotensina II y aldosterona, que juntas provocan la reabsorción ávida de sodio en los túbulos mientras dejan la urea y otros solutos para mantener una orina muy concentrada.

En segundo lugar, *pueden excretarse grandes cantidades de orina diluida sin aumentar la excreción de sodio*. Este logro se consigue reduciendo la secreción de ADH, lo que disminuye la reabsorción de agua en los segmentos tubulares más distales sin alterar significativamente la reabsorción de sodio.

Finalmente, hay un *volumen de orina obligatorio*, que está impuesto por la capacidad de concentración máxima del riñón y por la cantidad de soluto que debe excretarse. Luego, si hay que excretar grandes cantidades de soluto, deben acompañarse de la mínima cantidad de agua necesaria para excretarlas. Por ejemplo, si deben excretarse 600 mOsm de soluto cada día, esto precisa *al menos* 0,5 l de orina si la capacidad de concentración máxima de la orina es de 1.200 mOsm/l.

Cuantificación de la concentración y dilución renal de la orina: «agua libre» y aclaramientos osmolares

El proceso de concentrar o diluir la orina precisa que los riñones excreten agua y solutos con cierta independencia. Cuando la orina está diluida, se excreta más agua que solutos. Por el contrario, cuando la orina está concentrada, se excretan más solutos que agua.

El aclaramiento total de solutos de la sangre puede expresarse en forma de *aclaramiento osmolar* (C_{osm}); este es el volumen de plasma aclarado de solutos cada minuto, de la misma forma que se calcula el aclaramiento de una sola sustancia:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times \dot{V}}{P_{osm}}$$

donde U_{osm} es la osmolaridad de la orina, $V.$ es el flujo de orina y P_{osm} la osmolaridad del plasma. Por ejemplo, si la osmolaridad del plasma es de 300 mOsm/l, la osmolaridad de la orina de 600 mOsm/l y el flujo de orina de 1 ml/min (0,001 l/min), la excreción osmolar es de 0,6 mOsm/min ($600 \text{ mOsm/l} \times 0,001 \text{ l/min}$) y el aclaramiento osmolar de 0,6 mOsm/min dividido por 300 mOsm/l, o 0,002 l/min (2 ml/min). Esto significa que se aclaran de solutos 2 ml de plasma cada minuto.

Las intensidades relativas con que se excretan los solutos y el agua pueden calcularse usando el concepto de «aclaramiento del agua libre»

El *aclaramiento de agua libre* (C_{H_2O}) se calcula como la diferencia entre la excreción de agua (flujo de orina) y el aclaramiento osmolar:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} = V - \frac{(U_{osm} \times \dot{V})}{P_{osm}}$$

De este modo, el aclaramiento de agua libre representa la intensidad con la que se excreta agua libre de solutos en los riñones. Cuando el aclaramiento del agua libre es positivo, los riñones están excretando un exceso de agua; cuando el aclaramiento de agua libre es negativo, los riñones están eliminando del organismo un exceso de solutos y están conservando agua.

Usando el ejemplo comentado antes, si el flujo de orina es de 1 ml/min y el aclaramiento osmolar de 2 ml/min, el aclaramiento de agua libre sería de -1 ml/min . Esto significa que los riñones, en lugar de estar eliminando más agua que solutos, en realidad están devolviendo el agua a la circulación sistémica, como ocurre en las deficiencias de agua. *Luego, siempre que la osmolaridad de la orina sea mayor que la del plasma, el aclaramiento de agua libre es negativo, lo que indica que se conserva agua.*

Cuando los riñones están formando una orina diluida (es decir, la osmolaridad de la orina es menor que la del plasma), el aclaramiento de agua libre tendrá un valor positivo, lo que denota que los riñones están extrayendo más agua del plasma que solutos. De este modo, el agua libre de solutos, llamada «agua libre», se está perdiendo del cuerpo y el plasma se está concentrando cuando el aclaramiento de agua libre es positivo.

Trastornos en la capacidad de concentrar la orina

Un trastorno renal en la capacidad de concentrar o diluir adecuadamente la orina puede aparecer en una o más de las siguientes anomalías:

1. *Secreción inadecuada de ADH.* Una secreción excesiva o inadecuada de ADH hace que los riñones manejen la excreción de los líquidos de forma anormal.
2. *Un trastorno en el mecanismo de contracorriente.* Es necesario un intersticio medular hiperosmótico para tener la capacidad de concentración máxima de la orina. Independientemente de

la ADH presente, la concentración máxima de la orina está limitada por el grado de hiperosmolaridad del intersticio medular.

3. La incapacidad del túbulo distal, el túbulo colector y los conductos colectores de responder a la ADH.

Falta de producción de ADH: diabetes insípida «central»

Una incapacidad para producir o liberar ADH en el lóbulo posterior de la hipófisis puede deberse a lesiones o infecciones craneales, o puede ser congénita. Como los segmentos tubulares distales no pueden reabsorber agua si no hay ADH, este trastorno, llamado *diabetes insípida «central»*, da lugar a la formación de un gran volumen de orina diluida, con volúmenes de orina que pueden superar los 15 l/día. Los mecanismos de la sed, comentados más adelante en este capítulo, se activan cuando se pierde un exceso de agua del organismo; luego, mientras la persona beba suficiente agua, no se producen grandes descensos en el agua corporal. La principal anomalía observada en las personas con este trastorno es un gran volumen de orina diluida. Pero si se limita la ingestión de agua, como ocurre en el marco hospitalario cuando se limita la ingestión de líquido o el paciente está inconsciente (p. ej., por un traumatismo craneal), puede aparecer rápidamente una deshidratación grave.

El tratamiento de la diabetes insípida central consiste en la administración de un análogo sintético de la ADH, la *desmopresina*, que actúa selectivamente sobre los receptores V₂ incrementando la permeabilidad al agua en la parte distal de los túbulos distales y en los conductos colectores. La desmopresina puede administrarse mediante inyección, en forma de pulverizador nasal o por vía oral, y normaliza rápidamente la diuresis.

Incapacidad de los riñones para responder a la ADH: diabetes insípida «nefrógena»

En algunas circunstancias hay concentraciones normales o elevadas de ADH pero los segmentos tubulares no pueden responder adecuadamente. Este trastorno se denomina *diabetes insípida «nefrógena»* porque la anomalía reside en los riñones. Esta anomalía puede deberse a un fracaso del mecanismo de contracorriente para formar un intersticio medular hiperosmótico o a un fracaso de los túbulos distales y colectores de responder a la ADH. En cualquier caso, se forman grandes volúmenes de orina diluida, lo que tiende a provocar deshidratación a no ser que la ingestión de líquido aumente en la misma medida que lo hace el volumen de orina.

Muchos tipos de nefropatías pueden alterar el mecanismo de concentración, especialmente las que afectan a la médula renal (v. capítulo 32 para una exposición detallada). Además, el deterioro de la función del asa de Henle, como ocurre con los diuréticos que inhiben la reabsorción de electrólitos en este segmento, como furosemida, puede reducir la capacidad de concentración de la orina. Por otra parte, ciertos fármacos, como el litio (usado para tratar los trastornos maníaco-depresivos) y las tetraciclinas (usadas como antibiótico), pueden reducir la capacidad de los segmentos distales de la nefrona de responder a la ADH.

La diabetes insípida nefrógena puede distinguirse de la diabetes insípida central por la administración de desmopresina, el análogo sintético de la ADH. La falta de una reducción rápida del volumen de orina y el aumento de la osmolaridad de la orina en las 2 h siguientes a la inyección de desmopresina indican con fuerza una diabetes insípida nefrógena. El tratamiento de la diabetes insípida nefrógena es corregir, si es posible, la nefropatía subyacente. La hipernatremia también puede atenuarse con una dieta pobre en sodio y la administración de un diurético que refuerce la excreción renal de sodio, como un diurético tiacídico.

Control de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular

Las regulaciones de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular están muy ligadas porque el sodio es el ion más abundante del compartimiento extracelular. La concentración plasmática de sodio está regulada normalmente dentro de unos límites estrechos de 140 a 145 mEq/l, con una concentración media de unos 142 mEq/l. La osmolaridad tiene unos 300 mOsm/l de media (unos 282 mOsm/l cuando se corrige la atracción interiónica) y rara vez cambia más de $\pm 2\text{-}3\%$. Como se expuso en el [capítulo 25](#), estas variables deben controlarse de forma precisa porque determinan la distribución del líquido entre los compartimientos intracelular y extracelular.

Cálculo de la osmolaridad plasmática a partir de la concentración plasmática de sodio

En la mayoría de los laboratorios clínicos no se mide habitualmente la osmolaridad plasmática. Pero, debido a que el sodio y sus aniones asociados suponen el 94% de los solutos en el compartimiento extracelular, la osmolaridad plasmática (P_{osm}) puede estimarse aproximadamente a partir de la concentración plasmática de sodio (P_{Na^+}).

$$P_{\text{osm}} = 2,1 \times \text{Concentración plasmática de sodio}$$

Por ejemplo, con una concentración plasmática de sodio de 142 mEq/l, la osmolaridad del plasma se calcularía a partir de esta fórmula en unos 298 mOsm/l. Para ser más exactos, en especial en los trastornos asociados a las nefropatías, debe incluirse la contribución de la concentración de plasma de otros dos solutos, la glucosa y la urea.

$$P_{\text{osm}} = 2 \times [P_{\text{Na}^+}, \text{mmol/l}] + [P_{\text{glucosa}}, \text{mmol/l}] + [P_{\text{urea}}, \text{mmol/l}]$$

Estos cálculos de la osmolaridad plasmática suelen ser precisos dentro de unos puntos porcentuales respecto a las medidas directas.

Los iones sodio y los aniones asociados (sobre todo el bicarbonato y el cloro) representan alrededor del 94% de los osmoles extracelulares, y la glucosa y la urea contribuyen a alrededor del 3-5% de los osmoles totales. Pero como la urea difunde fácilmente a través de la mayoría de las membranas celulares, ejerce poca presión osmótica *efectiva* en condiciones estables. Luego los iones sodio del líquido extracelular y los aniones asociados son los principales determinantes del movimiento de líquido a través de la membrana celular. En consecuencia, podemos exponer el control de la osmolaridad y de la concentración de iones sodio al mismo tiempo.

Aunque múltiples mecanismos controlan la *cantidad* de sodio y agua que los riñones excretan, dos sistemas fundamentales están implicados especialmente en la regulación de la *concentración* de sodio y la osmolaridad del líquido extracelular: 1) el sistema osmorreceptor-ADH, y 2) el mecanismo de la

sed.

Sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH

La **figura 29-9** muestra los componentes básicos del sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH para el control de la concentración de sodio y osmolaridad del líquido extracelular. Cuando la osmolaridad (concentración plasmática de sodio) aumenta por encima de lo normal por una deficiencia de agua, por ejemplo, este sistema de retroalimentación opera como sigue:

1. Un aumento de la osmolaridad del líquido extracelular (lo que en términos prácticos significa un incremento de la concentración plasmática de sodio) hace que se retrajan unas células nerviosas especiales llamadas *células osmorreceptoras*, localizadas en la *región anterior del hipotálamo* cerca de los núcleos supraópticos.
2. La retracción de las células osmorreceptoras desencadena su activación y el envío de señales nerviosas a otras células nerviosas presentes en los núcleos supraópticos, que después transmiten estas señales a través del tallo de la hipófisis hasta el lóbulo posterior de la hipófisis.
3. Estos potenciales de acción conducidos al lóbulo posterior de la hipófisis estimulan la liberación de ADH, que está almacenada en gránulos secretores (o vesículas) en las terminaciones nerviosas.
4. La ADH entra en el torrente sanguíneo y es transportada a los riñones, donde aumenta la permeabilidad al agua de la parte final de los túbulos distales, los túbulos colectores corticales y los conductos colectores medulares.
5. La mayor permeabilidad al agua en la parte distal de la nefrona aumenta la reabsorción de agua y provoca la excreción de un volumen pequeño de orina concentrada.

-

Deficiencia de agua

↑ Osmolaridad extracelular

Osmorreceptores

↑ Secrección de ADH
(hipófisis posterior)

↑ ADH plasmática

↑ Permeabilidad al H_2O
en túbulos distales
y conductos colectores

↑ Reabsorción de H_2O

↓ H_2O excretada

FIGURA 29-9 Mecanismo de retroalimentación osmorreceptor- hormona antidiurética (ADH) para regular la osmolaridad del líquido extracelular en respuesta a la deficiencia de agua.

De este modo se conserva el agua en el organismo mientras el sodio y otros solutos continúan excretándose en la orina. Esto diluye los solutos en el líquido extracelular, lo que corrige el líquido extracelular excesivamente concentrado inicialmente.

Se produce la secuencia opuesta de acontecimientos cuando el líquido extracelular se diluye demasiado (hipoosmótico). Por ejemplo, con una ingestión excesiva de agua y una reducción en la osmolaridad del líquido extracelular, se forma menos ADH, los túbulos renales reducen su permeabilidad al agua, se reabsorbe menos agua y se forma un gran volumen de orina diluida. Esto a su vez concentra los líquidos corporales y normaliza la osmolaridad plasmática.

Síntesis de ADH en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y liberación de ADH por el lóbulo posterior de la hipófisis

La [figura 29-10](#) muestra la neuroanatomía del hipotálamo y de la hipófisis, donde se sintetiza y libera la ADH. El hipotálamo contiene dos tipos de *neuronas magnocelulares (grandes)* que sintetizan ADH en los *núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo*, alrededor de cinco sextas partes en los núcleos supraópticos y una sexta parte en los núcleos paraventriculares. Ambos núcleos tienen extensiones axónicas hacia el lóbulo posterior de la hipófisis. Una vez sintetizada la ADH, los axones de las neuronas la transportan hasta sus extremos, que terminan en el lóbulo posterior de la hipófisis. Cuando se estimulan los núcleos supraópticos y paraventriculares aumentando la osmolaridad o con otros factores, los impulsos nerviosos llegan hasta estas terminaciones nerviosas, lo que cambia la permeabilidad de sus membranas y aumenta la entrada de calcio. La ADH almacenada en los gránulos secretores (también llamados vesículas) de las terminaciones nerviosas se libera en respuesta a la mayor entrada de calcio. La ADH liberada es transportada a los capilares sanguíneos del lóbulo posterior de la hipófisis y a la circulación sistémica.

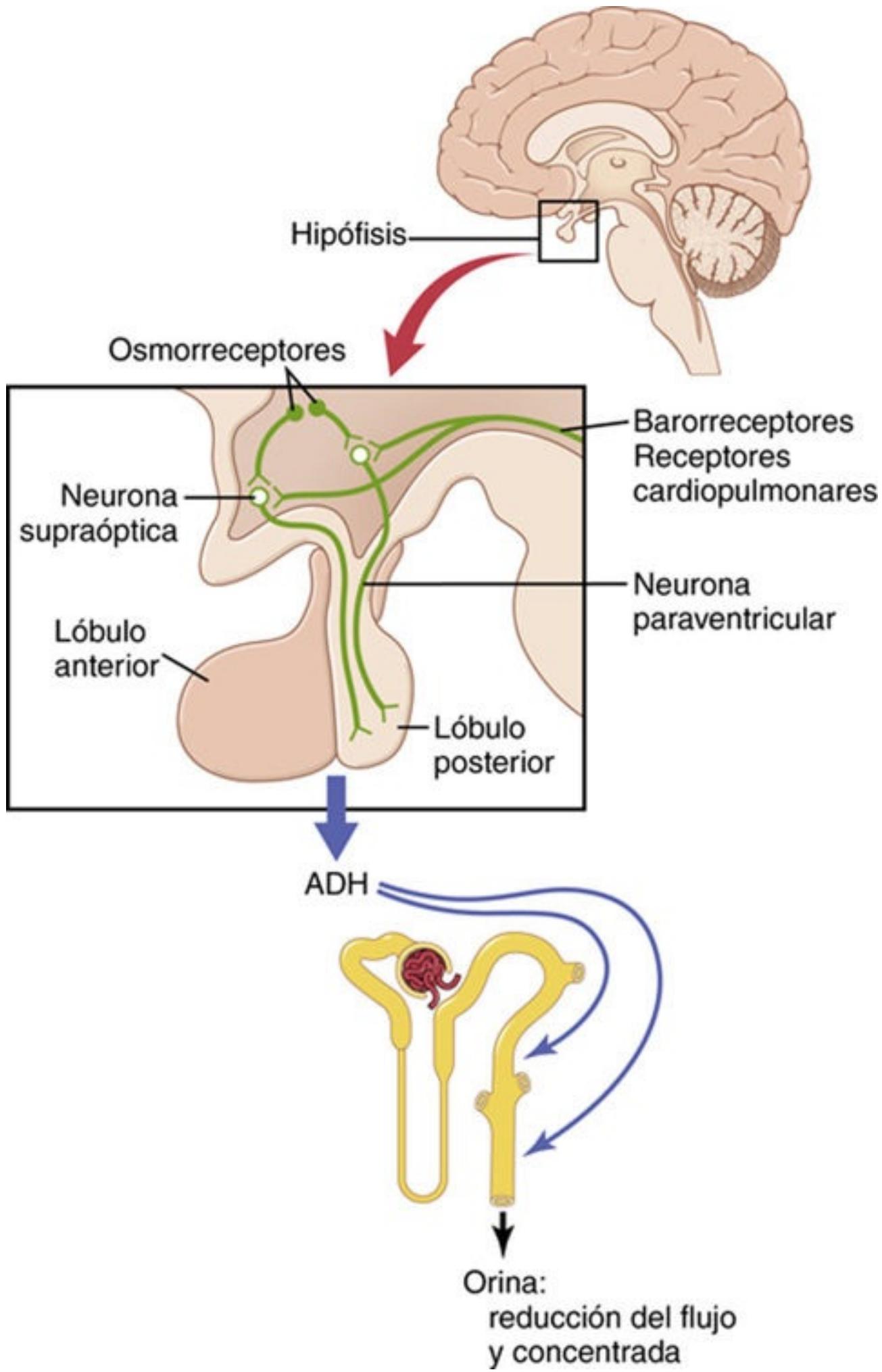


FIGURA 29-10 Neuroanatomía del hipotálamo, donde se sintetiza la hormona antidiurética (ADH), y del

La secreción de ADH en respuesta al estímulo osmótico es rápida, de modo que las concentraciones plasmáticas de ADH pueden aumentar varias veces en los siguientes minutos, lo que proporciona un medio rápido de alterar la secreción renal de agua.

Una zona neuronal secundaria importante para controlar la osmolaridad y la secreción de ADH se localiza a lo largo de la *región anteroventral del tercer ventrículo*, o *región AV3V*. En la parte más alta de esta región hay una estructura llamada *órgano subfornical*, y en la parte inferior otra estructura llamada *órgano vasculoso* de la *lámina terminal*. Entre estos dos órganos, está el *núcleo preóptico mediano*, que tiene múltiples conexiones nerviosas con los dos órganos, así como con los núcleos supraópticos y los centros de control de la presión arterial que hay en el bulbo raquídeo del encéfalo. Las lesiones de la región AV3V producen múltiples deficiencias en el control de la secreción de ADH, la sed, el apetito por el sodio y la presión arterial. El estímulo eléctrico de esta región o su estimulación por medio de la angiotensina II puede aumentar la secreción de ADH, la sed o el apetito por el sodio.

En la vecindad de la región AV3V y en los núcleos supraópticos se encuentran células neuronales a las que excitan pequeños incrementos de la osmolaridad en el líquido extracelular; de ahí el término *osmorreceptores* que se ha usado para describirlos. Estas células envían señales nerviosas a los núcleos supraópticos para controlar su activación y la secreción de ADH. También es probable que induzcan la sed en respuesta a un aumento de la osmolaridad del líquido extracelular.

El órgano subfornical y el órgano vasculoso de la lámina terminal tienen un riego vascular que carece de la típica barrera hematoencefálica que impide la difusión de la mayoría de los iones desde la sangre hacia el tejido encefálico. Esta característica hace posible que los iones y otros solutos pasen entre la sangre y el líquido intersticial local en esta región. Como resultado, los osmorreceptores responden rápidamente a cambios en la osmolaridad del líquido extracelular, lo que ejerce un control poderoso sobre la secreción de ADH y sobre la sed, como se expuso antes.

Estímulo de liberación de ADH por una reducción de la presión arterial, una reducción del volumen sanguíneo o ambas

La liberación de ADH está controlada por reflejos cardiovasculares que responden a reducciones de la presión arterial, el volumen sanguíneo o ambos, como: 1) *reflejos de barorreceptores arteriales*, y 2) *reflejos cardiopulmonares*, ambos comentados en el [capítulo 18](#). Estas vías reflejas se originan en regiones de presión alta de la circulación, como el cayado aórtico y el seno carotídeo, y en regiones de presión baja, en especial en las aurículas del corazón. El vago y los nervios glosofaríngeos con sinapsis en los núcleos del tracto solitario transportan los estímulos aferentes. Las proyecciones desde estos núcleos transmiten señales a los núcleos hipotalámicos que controlan la síntesis y secreción de ADH.

De este modo, además del aumento de la osmolaridad, otros dos estímulos incrementan la secreción de ADH: 1) la reducción de la presión arterial, y 2) la reducción del volumen sanguíneo. Cuando la presión arterial y el volumen sanguíneo se reducen, como ocurre durante una hemorragia, el aumento de la secreción de ADH aumenta la reabsorción de líquido en los riñones, lo que ayuda a normalizar la presión arterial y el volumen sanguíneo.

Importancia cuantitativa de la osmolaridad y de los reflejos cardiovasculares en el estímulo de la secreción de ADH

Como se muestra en la **figura 29-11**, una reducción en el volumen sanguíneo efectivo o un aumento en la osmolaridad del líquido extracelular estimulan la secreción de ADH. Pero la ADH es considerablemente más sensible a pequeños cambios porcentuales en la osmolaridad que a cambios similares en el volumen sanguíneo. Por ejemplo, un cambio en la osmolaridad plasmática de solo un 1% es suficiente para aumentar las concentraciones de ADH. Por el contrario, tras una pérdida de sangre, las concentraciones plasmáticas de ADH no cambian apreciablemente hasta que el volumen sanguíneo se reduce alrededor de un 10%. Con reducciones adicionales del volumen sanguíneo, las concentraciones de ADH aumentan rápidamente. Luego, ante una reducción intensa del volumen sanguíneo, los reflejos cardiovasculares desempeñan una función importante en el estímulo de la secreción de ADH. La regulación habitual día a día de la secreción de ADH durante la deshidratación simple se efectúa sobre todo a través de cambios en la osmolaridad plasmática. Sin embargo, la reducción del volumen sanguíneo aumenta mucho la respuesta de la ADH al aumento de la osmolaridad.

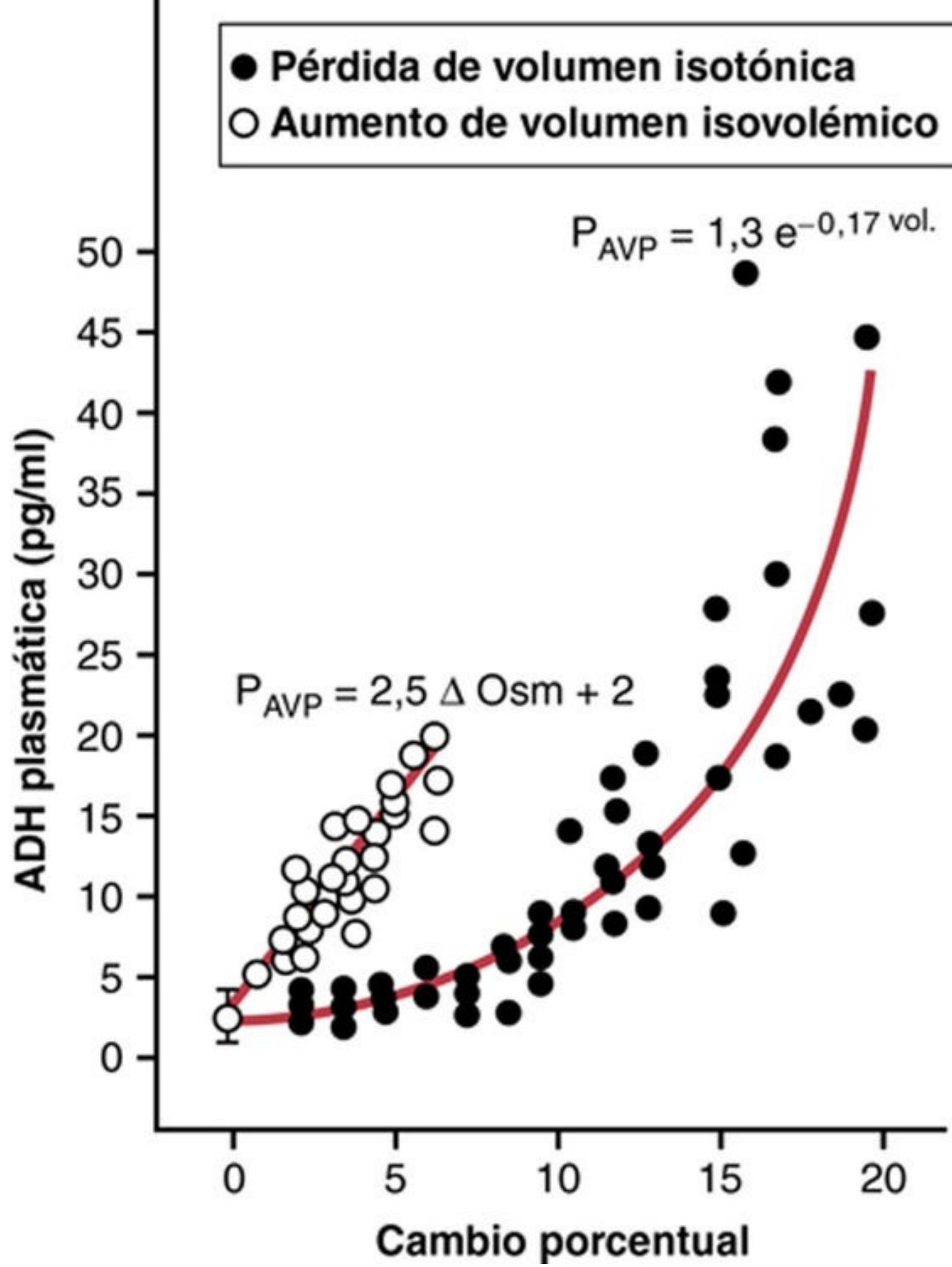


FIGURA 29-11 El efecto del aumento de la osmolaridad plasmática o de la reducción del volumen sanguíneo sobre la concentración de hormona antidiurética (ADH), también llamada *arginina vasopresina* (AVP), en el plasma (P). (Modificado de Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, et al: The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 52(12): 3212, 1973. Con autorización de la American Society of Clinical Investigation.)

Otros estímulos para la secreción de ADH

La secreción de ADH también aumenta o se reduce con otros estímulos del sistema nervioso central, así como con diversos fármacos y hormonas, como se muestra en la **tabla 29-2**. Por ejemplo, las **náuseas** son un estímulo potente para la liberación de ADH, que puede aumentar hasta 100 veces más de lo normal tras el vómito. Además, fármacos, como la *nicotina* y la *morfina*, estimulan la liberación de ADH, mientras que algunas sustancias, como el *alcohol*, inhiben su liberación. La diuresis acentuada que tiene lugar tras la ingestión de alcohol se debe en parte a la inhibición de la liberación de la ADH.

Tabla 29-2

Regulación de la secreción de ADH

| Aumentan la ADH | Reducen la ADH |
|--------------------------|--------------------------------------|
| ↑ Osmolaridad plasmática | ↓ Osmolaridad plasmática |
| ↓ Volumen de sangre | ↑ Volumen de sangre |
| ↓ Presión arterial | ↑ Presión arterial |
| Náuseas | |
| Hipoxia | |
| Fármacos: | Fármacos: |
| Morfina | Alcohol |
| Nicotina | Clonidina (antihipertensivo) |
| Ciclofosfamida | Haloperidol (bloqueante de dopamina) |

Importancia de la sed en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular

Los riñones minimizan la pérdida de líquido durante las deficiencias de agua mediante el sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH. Pero es necesaria una ingestión adecuada de líquido para equilibrar cualquier pérdida de líquido que tenga lugar mediante la sudoración y la respiración y a través del aparato digestivo. La ingestión de líquido está regulada por el mecanismo de la sed que, junto al mecanismo osmorreceptor-ADH, mantiene un control preciso de la osmolaridad y de la concentración de sodio en el líquido extracelular.

Muchos de los factores que estimulan la secreción de ADH también aumentan la sed, que se define como un deseo consciente de agua.

Centros de la sed en el sistema nervioso central

Refiriéndonos de nuevo a la [figura 29-10](#), la misma zona a lo largo de la pared anteroventral del tercer ventrículo que favorece la liberación de ADH también estimula la sed. A nivel anterolateral en el núcleo preóptico hay otra pequeña zona que, cuando se estimula con una corriente eléctrica, incita a beber de inmediato y mientras dure el estímulo. Todas estas zonas se denominan en conjunto *centro de la sed*.

Las neuronas del centro de la sed responden a las inyecciones de soluciones hipertónicas de sal estimulando la búsqueda de agua. Estas células funcionan casi con toda seguridad como osmorreceptores para activar el mecanismo de la sed, de la misma forma que los osmorreceptores estimulan la liberación de ADH.

El aumento de la osmolaridad del líquido cefalorraquídeo en el tercer ventrículo tiene prácticamente el mismo efecto favorecedor de la búsqueda de agua. Es probable que *el órgano vasculoso de la lámina terminal*, que está inmediatamente por debajo de la superficie ventricular en el extremo inferior de la región AV3V, esté íntimamente implicado en la mediación de esta respuesta.

Estímulos de la sed

La [tabla 29-3](#) resume algunos de los estímulos conocidos de la sed. Uno de los más importantes es el *aumento de la osmolaridad del líquido extracelular, que provoca una deshidratación intracelular en los centros de la sed*, lo que estimula la sensación de sed. El valor de esta respuesta es obvia: ayuda a diluir los líquidos extracelulares y normaliza la osmolaridad.

Tabla 29-3

Control de la sed

| Aumento de la sed | Reducción de la sed |
|---------------------|--------------------------|
| ↑ Osmolaridad | ↓ Osmolaridad del plasma |
| ↓ Volumen de sangre | ↑ Volumen de sangre |
| ↓ Presión arterial | ↑ Presión arterial |
| ↑ Angiotensina II | ↓ Angiotensina II |
| Sequedad de boca | Distensión gástrica |

Las reducciones del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial también estimulan la

sed a través de una vía que es independiente de la estimulada por la osmolaridad plasmática. Así, la pérdida de volumen sanguíneo por una hemorragia estimula la sed incluso aunque no cambie la osmolaridad plasmática. Esta estimulación se debe probablemente a impulsos neurales procedentes de los barorreceptores cardiopulmonares y arteriales sistémicos en la circulación.

Un tercer estímulo importante de la sed es la angiotensina II. Los estudios en animales han mostrado que la angiotensina II actúa sobre el órgano subfornical y sobre el órgano vasculoso de la lámina terminal. Estas regiones están fuera de la barrera hematoencefálica, y péptidos como la angiotensina II difunden a los tejidos. Debido a que factores asociados a la hipovolemia y la presión arterial baja estimulan también la angiotensina II, su efecto sobre la sed ayuda a restaurar el volumen sanguíneo y la presión arterial hacia valores normales, junto con las otras acciones de la angiotensina II sobre los riñones para reducir la excreción de líquido.

La sequedad de la boca y la mucosa del esófago pueden desencadenar la sensación de sed. Como resultado de ello, una persona sedienta puede aliviarse casi de inmediato tras beber agua, aunque el agua no se haya absorbido del aparato digestivo y no haya tenido ningún efecto todavía sobre la osmolaridad del líquido extracelular.

Los estímulos digestivos y faríngeos influyen en la sed. En animales que tienen una abertura esofágica al exterior de forma que el agua nunca se absorbe hacia la sangre, la sed se alivia parcialmente tras beber, aunque el alivio es solo temporal. Además, la distensión digestiva puede aliviar en parte la sed; por ejemplo, el inflado simple de un balón en el estómago puede aliviar la sed. Pero el alivio de la sensación de sed a través de mecanismos digestivos o faríngeos dura poco; el deseo de beber se satisface por completo solo cuando la osmolaridad plasmática, el volumen sanguíneo o ambos se normalizan.

La capacidad de los animales y de los seres humanos de «medir» la ingestión de líquido es importante porque evita la hidratación excesiva. Después de que una persona beba agua, pueden ser necesarios 30 a 60 min para que el agua se reabsorba y distribuya por todo el cuerpo. Si la sensación de sed no se aliviara temporalmente tras beber agua, la persona continuaría bebiendo más y más, lo que finalmente daría lugar a una hiperhidratación y una dilución excesiva de los líquidos corporales. Los estudios experimentales han demostrado repetidas veces que los animales beben casi exactamente la cantidad necesaria para normalizar la osmolaridad y el volumen plasmáticos.

Umbral del estímulo osmolar para beber

Los riñones deben excretar continuamente una cantidad obligatoria de agua, incluso en una persona deshidratada, para eliminar el exceso de solutos que ingiere o produce el metabolismo. El agua también se pierde por evaporación a través de los pulmones y el aparato digestivo y mediante la evaporación y la sudoración de la piel. Por tanto, siempre hay una tendencia a la deshidratación, con un incremento resultante de la concentración de sodio y la osmolaridad en el líquido extracelular.

Cuando la concentración de sodio aumenta solo alrededor de 2 mEq/l por encima de lo normal, se activa el mecanismo de la sed que provoca el deseo de beber agua. A esto se le llama *umbral para beber*. Luego incluso los pequeños incrementos de la osmolaridad plasmática se siguen normalmente de la ingestión de agua, que normaliza la osmolaridad y el volumen de líquido extracelular. De esta forma, la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular se controlan de forma precisa.

Respuestas integradas de los mecanismos osmorreceptor-ADH y de la sed en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular

En una persona sana, los mecanismos osmorreceptor-ADH y de la sed trabajan en paralelo para regular de forma precisa la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular, a pesar de desafíos deshidratadores constantes. Incluso con desafíos adicionales como la ingestión elevada de sal, estos sistemas de retroalimentación son capaces de mantener la osmolaridad plasmática razonablemente constante. La **figura 29-12** muestra que un aumento en la ingestión de sodio de hasta seis veces con respecto a lo normal tiene solo un pequeño efecto sobre la concentración plasmática de sodio mientras los mecanismos de la ADH y de la sed funcionen normalmente.

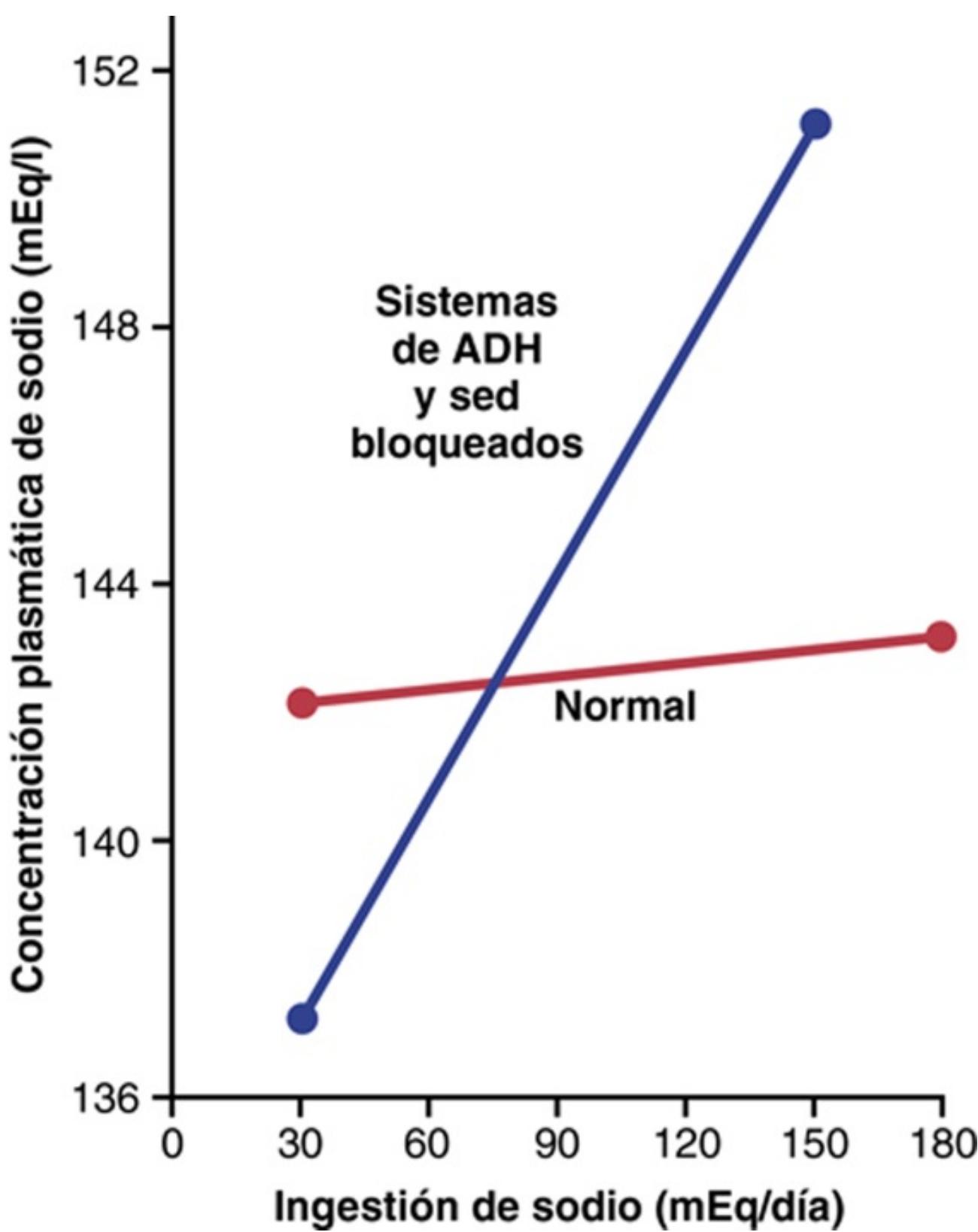


FIGURA 29-12 Efecto de los cambios grandes en la ingestión de sodio sobre la concentración de sodio en el líquido extracelular en perros en condiciones normales (línea roja) y después de bloquear los mecanismos de retroalimentación de la hormona antidiurética (ADH) y de la sed (línea azul). Obsérvese que el control de la concentración de sodio en el líquido extracelular es malo si no existen estos mecanismos de retroalimentación. (Por cortesía del Dr. David B. Young.)

Cuando el mecanismo de la ADH o de la sed fallan, el otro puede habitualmente controlar la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular con una razonable eficacia, siempre que se ingiera suficiente líquido para equilibrar el volumen obligatorio de orina y las pérdidas de agua diarias debidas a la respiración, la sudoración o las pérdidas digestivas. Pero si fallan los mecanismos de la ADH y de la sed, la osmolaridad y la concentración de sodio se controlan mal; así, cuando la

ingestión de sodio aumenta tras un bloqueo de todo el sistema ADH-sed, se producen cambios relativamente pequeños en la concentración plasmática de sodio. Sin los mecanismos de ADH-sed, ningún otro mecanismo de retroalimentación es capaz de regular adecuadamente la osmolaridad ni la concentración plasmática de sodio.

Función de la angiotensina II y de la aldosterona en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular

Como se expuso en el capítulo 28, tanto la angiotensina II como la aldosterona desempeñan funciones importantes en la regulación de la reabsorción de sodio en los túbulos renales. Cuando la ingestión de sodio es baja, mayores concentraciones de estas hormonas estimulan la reabsorción de sodio en los riñones y, por tanto, impiden pérdidas importantes de sodio, incluso aunque la ingestión de sodio pueda ser tan solo de un 10% de lo normal. Por el contrario, con una ingestión elevada de sodio, la menor formación de estas hormonas permite a los riñones excretar grandes cantidades de sodio.

Debido a la importancia de la angiotensina II y de la aldosterona en la regulación de la excreción renal de sodio, podría inferirse equivocadamente que también son importantes en la regulación de la concentración de sodio del líquido extracelular. Aunque estas hormonas aumentan la *cantidad* de sodio en el líquido extracelular, también aumentan el volumen de líquido extracelular al aumentar la reabsorción de agua junto con la de sodio. Por tanto, *la angiotensina II y la aldosterona ejercen un escaso efecto sobre la concentración de sodio, excepto en condiciones extremas*.

Esta relativa falta de importancia de la aldosterona en la regulación de la concentración de sodio del líquido extracelular se muestra en el experimento de la **figura 29-13**. Esta figura muestra el efecto sobre la concentración plasmática de sodio del cambio de la ingestión de sodio de más de seis veces en dos condiciones: 1) en condiciones normales, y 2) después de bloquear el sistema de retroalimentación de la aldosterona extirmando las glándulas suprarrenales e infundiéndole a los animales aldosterona a una velocidad constante de manera que las concentraciones plasmáticas no aumenten ni disminuyan. Obsérvese que cuando la ingestión de sodio aumentó seis veces, la concentración plasmática cambió solo un 1-2% en los dos casos. Este hallazgo indica que incluso sin un sistema de retroalimentación funcional de la aldosterona, la concentración plasmática de sodio puede regularse bien. El mismo tipo de experimento se ha realizado tras bloquear la formación de angiotensina II con el mismo resultado.

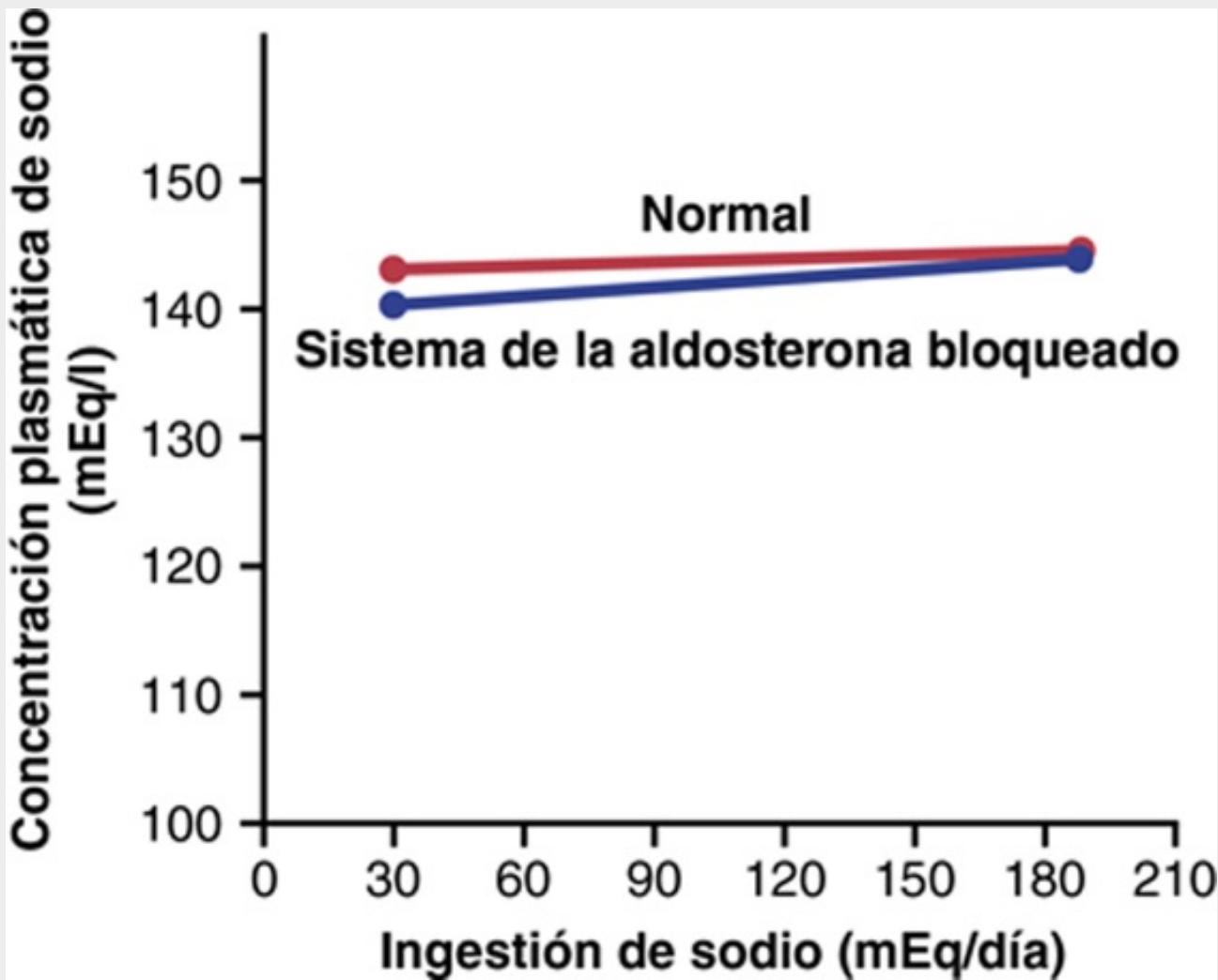


FIGURA 29-13 Efecto de los grandes cambios en la ingestión de sodio sobre la concentración de sodio en el líquido extracelular en perros en condiciones normales (línea roja) y después de bloquear el sistema de retroalimentación de la aldosterona (línea azul). Obsérvese que la concentración de sodio se mantiene relativamente constante a lo largo de esta gran amplitud de ingestiones de sodio, con o sin el control de retroalimentación de la aldosterona. (Por cortesía del Dr. David B. Young.)

Hay dos razones principales por las que los cambios en la angiotensina II y la aldosterona no tienen un efecto importante en la concentración plasmática de sodio. Primero, como se dijo antes, la angiotensina II y la aldosterona aumentan la reabsorción de sodio y de agua en los túbulos renales, lo que aumenta el volumen del líquido extracelular y la *cantidad* de sodio pero cambia poco su *concentración*. Segundo, mientras que el mecanismo de la ADH-sed sea funcional, cualquier tendencia hacia el aumento de la concentración plasmática de sodio se compensa con un aumento de la ingestión de agua o de la secreción de ADH, lo que tiende a diluir el líquido extracelular y normalizarlo. El sistema de la ADH-sed oscurece en gran medida los sistemas de la angiotensina II y la aldosterona en la regulación de la concentración de sodio en condiciones normales. Incluso en pacientes con *hiperaldosteronismo primario*, quienes presentan concentraciones extremadamente elevadas de aldosterona, la concentración plasmática de sodio suele aumentar solo alrededor de 3-5 mEq/l por encima de lo normal.

En condiciones extremas, causadas por una pérdida completa de la secreción de aldosterona debido a una suprarreñalectomía o en pacientes con una enfermedad de Addison (secreción muy reducida o nula de aldosterona), hay una pérdida de sodio tremenda en los riñones, que puede dar lugar a reducciones en la concentración plasmática de sodio. Una de las razones es que grandes pérdidas de sodio causan finalmente una pérdida acentuada de volumen y una reducción de la presión arterial, lo

que puede activar el mecanismo de la sed a través de reflejos cardiovasculares. Esta activación diluye aún más la concentración plasmática de sodio, incluso aunque una mayor ingestión de agua ayude a minimizar los descensos de los volúmenes del líquido corporal en estas condiciones.

Luego existen situaciones extremas en las que la concentración plasmática de sodio puede cambiar significativamente, incluso con un mecanismo de la ADH-sed funcional. Incluso así, el mecanismo de la ADH-sed es con diferencia el sistema de retroalimentación más poderoso del organismo para el control de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular.

Mecanismo de apetito por la sal para el control de la concentración de sodio y el volumen del líquido extracelular

El mantenimiento del volumen y la concentración de sodio del líquido extracelular exigen un equilibrio entre la excreción de sodio y su ingestión. En las sociedades modernas, la ingestión de sodio es casi siempre mayor de la necesaria para la homeostasis. De hecho, la ingestión media de sodio en los sujetos de las culturas industrializadas que comen alimentos procesados suele ser de 100 a 200 mEq/día, aunque los seres humanos pueden vivir y funcionar normalmente con una ingestión de solo 10-20 mEq/día. Luego la mayoría de las personas consume más sodio del necesario para la homeostasis y las pruebas indican que nuestra ingestión actual de sodio puede tener relación con trastornos cardiovasculares como la hipertensión.

El apetito por la sal se debe en parte al hecho de que a los animales y a los seres humanos les gusta la sal y la comen sin importar si les falta o no. El apetito por la sal tiene también un componente regulador en el que hay un comportamiento dirigido a obtener sal cuando el organismo carece de sodio. Este impulso de comportamiento es particularmente importante en los herbívoros, que de forma espontánea toman una dieta pobre en sal, pero el ansia de comer sal también es importante en los seres humanos con una deficiencia extrema de sodio, como en la enfermedad de Addison. En este caso, existe una deficiencia de secreción de aldosterona, que provoca una pérdida excesiva de sodio en la orina y da lugar a un menor volumen de líquido extracelular y de la concentración de sodio; ambos cambios desencadenan el deseo por la sal.

En general, los principales estímulos que aumentan el apetito por la sal son los asociados con el sodio y la reducción del volumen sanguíneo o la disminución de la presión arterial, asociadas con insuficiencia circulatoria.

El mecanismo neuronal del apetito por la sal es análogo al del mecanismo de la sed. Parece que participan algunos de los centros neuronales de la región AV3V del encéfalo, porque las lesiones en esta región afectan con frecuencia simultáneamente a la sed y al apetito por la sal en los animales. Además, los reflejos circulatorios desencadenados por la presión arterial baja o la reducción del volumen sanguíneo afectan a la sed y al apetito por la sal al mismo tiempo.

Bibliografía

- Agre P. The aquaporin water channels. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:5.
- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev.* 2004;84:169.
- Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:519.
- Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42:349.
- Fenton RA. Essential role of vasopressin-regulated urea transport processes in the mammalian kidney. *Pflugers Arch.* 2009;458:169.
- Fenton RA, Knepper MA. Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium. *Physiol Rev.* 2007;87:1083.
- Geerling JC, Loewy AD. Central regulation of sodium appetite. *Exp Physiol.* 2008;93:177.
- Jovanovich AJ, Berl T. Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. *Kidney Int.* 2013;83:563.
- Kennedy-Lydon TM, Crawford C, Wildman SS, Peppiatt-Wildman CM. Renal pericytes: regulators of medullary blood flow. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207:212.
- Klein JD, Blount MA, Sands JM. Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. *Pflugers Arch.* 2012;464:561.
- Kortenoever ML, Fenton RA. Renal aquaporins and water balance disorders. *Biochim. Biophys Acta.* 2014;1840:1533.
- Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev.* 2012;92:1813.
- Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A. Role of vaptans in the management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:364.
- McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News Physiol Sci.* 2004;19:1.
- Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284:F253.
- Pannabecker TL. Comparative physiology and architecture associated with the mammalian urine concentrating mechanism: role of inner medullary water and urea transport pathways in the rodent medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;304:R488.
- Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* 2006;144:186.
- Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol.* 2009;29:178.
- Sharif-Naeini R, Ciura S, Zhang Z, Bourque CW. Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release. *Kidney Int.* 2008;73:811.
- Sladek CD, Johnson AK. Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305(7):R669.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10 Suppl 1):S1.