

2

TEMA

Formación de la orina

1. FORMACIÓN DE LA ORINA

La función principal del riñón es la de retener y reabsorber las sustancias esenciales, excretando a su vez aquellos productos de desecho producidos durante el metabolismo, junto a aquellos que en su exceso han sido ingeridos con la dieta. Además, interviene en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrico y la homeostasia acidobásica.

Durante la realización de todas estas funciones, la composición de la orina varía dependiendo de la ingesta de agua y sales, de proteínas y del estado metabólico. Este hecho provoca que la orina no sea homogénea a lo largo del día, lo que conlleva a escoger el momento del día más idóneo para la toma de la muestra, así como la valoración de la muestra recogida como muestra representativa de la excreción urinaria. Por ello, la toma de orina de 24 horas se realiza para estudiar ciertos parámetros que no son constantes a lo largo del día.

La orina es formada en el riñón, siendo el fruto de la filtración del plasma sanguíneo. El plasma es depurado en el glomérulo, el cual dispone de una extensa red vascular por la que circulan alrededor de 1.2 litros de sangre por minuto. Este plasma llega al glomérulo a través de la arteria eferente, y en su interior se procede a la filtración retirando agua y ciertos elementos, en la cápsula de Bowman.

En el sistema tubular de cada nefrona (túbulo contorneado proximal, asa de Henle y el tubo contorneado distal) se producen intercambios físico-químicos entre las células tubulares y el filtrado glomerular con recuperación de ciertas sustancias, la secreción de otras y la concentración de la orina. El agua y los solutos (componentes plasmáticos de

bajo peso molecular) que no son recuperados son excretados en forma de orina a través del tubo colector hasta los cálices.

La orina formada en los riñones fluirá por los uréteres hacia el interior de la vejiga, pero no lo hará pasivamente como el agua a través de una tubería. Estas estructuras son tubos musculares que conducen la cantidad de orina excretada mediante ondas de contracción. En la vejiga, cada uréter pasará a través de un esfínter, una estructura muscular de forma circular que se abre para dejar paso a la orina y luego se irá estrechando hasta cerrarse herméticamente, como el diafragma de una cámara fotográfica. El resto de ayuda se recibirá a través de la onda peristáltica, que consiste en una contracción sucesiva de los segmentos consecutivos de las vías urinarias superiores, en sentido descendente, proceso gracias al cual la orina llegará más fácilmente a la vejiga urinaria.

La orina se irá acumulando en la vejiga a medida que llega con regularidad por cada uréter. La vejiga, que se puede dilatar, aumentará gradualmente su tamaño para adaptarse al incremento del volumen de orina, enviando señales nerviosas al cerebro cuando esté lo suficientemente llena, notificando la necesidad de orinar.

Para el estudio idóneo de la orina se precisaría que la orina hubiera estado almacenada en la vejiga un mínimo de cuatro horas. Por tanto, la finalidad de la recolección de la orina es el estudio de las características de la misma cuando está presente en la vejiga urinaria. Por ello, las sucesivas técnicas que desarrollen durante la toma de muestra se conducirán a su recogida en unas condiciones que impidan o anulen todos aquellos componentes o sustancias que no se encontraban en la vejiga (células de descamación, contaminación, etc.).

Durante la micción, otro esfínter, ubicado entre la vejiga y la uretra (a la salida de la vejiga) se abre, dejando fluir la orina. Simultáneamente, la pared de la vejiga se contrae, creando una presión que fuerza la orina a salir por la uretra. La contracción de los músculos de la pared abdominal añade una presión adicional. Los esfínteres, a través de los cuales los uréteres entran en la vejiga, permanecen herméticamente cerrados para impedir que la orina refluya hacia los uréteres, a modo de las válvulas cardíacas.

La composición final de la orina depende del estado de hidratación del individuo. En una persona bien hidratada la osmolalidad será mucho menor, ya que los riñones emitirán una orina más diluida.

La glucosa, aminoácidos y otras sustancias son reabsorbidos en el tubo proximal. Por su parte, los tubos distales y colectores reabsorben agua y secretan iones K^+ y H^+ . El H_2O y los solutos no reabsorbidos forman la orina.

Por lo tanto, la parte inconsciente y automática de todo el proceso de excreción urinaria corresponde al transporte de la orina desde los riñones hasta la vejiga, que se realiza a través de los uréteres. La parte consciente y de control voluntario es el proceso de vaciamiento de la vejiga urinaria, o micción, que se realiza a través de la uretra.

De hecho, conforme la orina va ocupando el espacio de la vejiga, ésta se va distendiendo hasta alcanzar un determinado volumen, que suele ser de unos 200 cc. Este aumento de la presión es detectado por unos receptores nerviosos que emanan una serie de impulsos nerviosos que ocasionarán, finalmente, el acto reflejo miccional, que conformaría una contracción involuntaria muscular.

1.1. CONSTITUYENTES QUÍMICOS.

La mayor parte del soluto urinario se compone de urea y cloruro sódico. La excreción de sodio y cloro depende del aporte de la dieta y, por tanto, es variable.

La ingesta de proteínas produce un aumento de la excreción de nitrógeno en forma de urea. El resto de nitrógeno es eliminado en forma de otras sustancias, tales como el ácido úrico, la creatinina, los aminoácidos, el amoníaco e indicios de proteínas, glucoproteínas, enzimas y purinas.

La orina contiene potasio, que se encuentra en todas las dietas, sulfatos y otras sustancias que contienen azufre. La excreción de fosfatos es variable y depende fundamentalmente de los ácidos nucleicos procedentes de la alimentación, de la caseína y de otros fosfatos orgánicos e inorgánicos.

Por otra parte, la orina contiene pequeñas cantidades de azúcares, dependiendo de la dieta, además de productos intermedios del metabolismo, como el ácido oxálico, el ácido cítrico y el piruvato, así como mínimas cantidades de colesterol, ácidos grasos libres y metales.

En condiciones normales se puede hallar en orina hormonas (cetosteroides, estrógenos, aldosterona y gonadotropinas hipofisarias) y aminas biógenas (catecolaminas y metabolitos de la serotonina), que son indicativas del estado metabólico y endocrino del individuo. La presencia de vitaminas como el ácido ascórbico depende de la dieta. Pueden existir indicios de bilirrubina, hemoglobina en relación con los eritrocitos excretados, de porfirinas y de compuestos emparentados, como el ácido gamma-aminolevulínico.

1.2. CONSTITUYENTES MICROSCÓPICOS DE LA ORINA NORMAL.

La orina normal contiene numerosos elementos formes, que son: hematíes, leucocitos, células epiteliales de los túbulos renales, células epiteliales de transición y escamosas, cilindros fisiológicos y cristales.

La proporción de leucocitos en relación a los eritrocitos es mucho mayor en la orina que en la sangre, por lo que puede suponerse la existencia de una diapédesis de leucocitos a través de la membrana glomerular o de los túbulos.

Por su parte, la presencia de las células epiteliales se produce como resultado de la exfoliación normal a lo largo de las vías urinarias.

2. MANTENIMIENTO DEL EQUILIBRIO HIDROELÉCTRICO Y ÁCIDO-BASE

El agua es el elemento que más abunda en el organismo, ya que constituye alrededor del 50 % del peso corporal en las mujeres y el 60 % en los hombres (diferencia a causa del porcentaje de tejido adiposo). El agua corporal total está distribuida en dos grandes compartimentos: 55-75 % es intracelular (líquido intracelular) y 25-45 % es extracelular (líquido extracelular). El espacio extracelular se divide, a su vez, en espacio intravascular (agua del plasma) y espacio extravascular (intersticial) en una proporción de 1/3.

La concentración de solutos o de partículas que contiene un líquido se denomina osmolalidad y se expresa en miliosmoles/Kg (mOsm/kg) de agua.

Los solutos u osmoles extracelulares son muy distintos de los intracelulares debido a sus diferencias de permeabilidad y a la existencia de transportadores y de bombas que intervienen en los intercambios de solutos.

Las principales partículas del espacio extracelular son el Na^+ y sus correspondientes aniones de Cl^- y HCO_3^- , mientras que el K^+ y los ésteres de los fosfatos orgánicos (ATP, fosfato de creatina y fosfolípidos) son los osmoles que predominan en el espacio intracelular.

Los osmoles que se encuentran exclusivamente en el espacio extracelular o el intracelular son los que determinan la osmolalidad eficaz o tonicidad de cada compartimento.

La adaptación osmótica es importante ya que permite mantener invariable el volumen de las células, hecho que se puede observar en la hiponatremia e hipernatremia. Al principio, esta respuesta está mediada por intercambios de Na^+ y K^+ a través de las células, seguidos de síntesis, entradas o salidas de solutos orgánicos (inositol, betaína y glutamina).

El movimiento de los líquidos entre los espacios intravascular e intersticial se produce a través de la pared capilar y está sometido a las fuerzas de Starling (conformadas por la presión hidrostática capilar y la presión coloidosmótica). El gradiente de la presión hidrostática transcapilar es mayor que el gradiente de la presión oncótica, y eso facilita el desplazamiento del ultrafiltrado del plasma hacia el espacio extravascular. Este líquido vuelve al compartimento intravascular acompañando al flujo linfático.

La principal causa de la existencia de una hipovolemia es la pérdida de sodio y agua que supera las cantidades ingeridas de estos elementos y que origina la disminución del volumen del líquido extracelular, lo cual se traduce en hipotensión arterial, existiendo una disminución del retorno venoso y del gasto cardíaco. Las pérdidas del sodio pueden ser tanto renales, como extrarrenales.

2.1. BALANCE DE SODIO.

El sodio es el principal catión del líquido extracelular y la principal partícula osmótica fuera de la célula. La concentración sérica de Na^+ varía entre 136-145 mEq/l, siendo, junto a sus aniones acompañantes, los principales responsables de la osmolalidad sérica. La determinación del sodio en plasma tiene su importancia en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal.

Los sistemas de transporte activo de cationes a nivel de la membrana celular, mantienen altos niveles de Na^+ en el espacio extracelular, mientras que el K^+ es concentrado dentro de las células.

El Na^+ es libremente filtrado en el glomérulo y aproximadamente el 60 % de la cantidad filtrada es reabsorbida isotónicamente en el túbulo proximal. Tanto el Na^+ como el Cl^- son reabsorbidos en el asa de Henle. La reabsorción del Na^+ se produce también en todos los segmentos restantes de la nefrona distal, aunque en menor medida, secundariamente a un efecto de la aldosterona. Los cambios de la concentración extracelular de sodio dan por resultado aumentos o disminuciones de la osmolalidad del líquido extracelular, lo cual, a su vez, influye sobre la distribución del agua del cuerpo.

Generalmente, la cantidad de sodio excretada por día es equilibrada por la ingestión diaria. El nivel habitual de excreción de sodio por la orina varía de 30-280 mmol/día.

La deficiencia en la capacidad de los túbulos para regular la excreción de sodio puede comprobarse aumentando o disminuyendo la ingestión de una cantidad de sodio prefijada y relacionándolo con la excreción urinaria.

Existen diversos mecanismos fisiológicos mediante los cuales el organismo mantiene constante el balance de sodio a través de un aumento o disminución de su reabsorción tubular. El principal estímulo para su reabsorción lo constituyen las modificaciones del volumen arterial. Así tenemos como una disminución del volumen arterial (deshidratación, hemorragia) provoca un aumento en la reabsorción de sodio por el túbulo renal. Por su parte, ocurre el proceso contrario cuando existe un aumento en el volumen (perfusión salina).

La hiponatremia se produce cuando existe un aumento en la cantidad de agua, excediendo a la capacidad del riñón de su eliminación, aumentando el volumen de líquido extracelular. Con ello, la concentración de sodio aparece disminuida en su determinación plasmática, conllevando un descenso de la osmolalidad del mismo. Por lo tanto, un aumento en la ingestión de agua y disminución de su eliminación urinaria originaría una hiponatremia.

Las hiponatremias de origen renal comprenden:

- Tratamiento diurético.
- Nefropatías con pérdida de sal.
- Insuficiencia suprarrenal.
- Bicarbonaturia
- Cetonuria.

Aun con esto, la concentración urinaria de sodio suele ser superior a 20 mmol/l.

Por el contrario, la hipernatremia se produce ante un déficit relativo de agua, con pérdida de líquidos hipotónicos por privación de agua o por trastornos fisiológicos, lo cual provoca una mayor concentración de sodio en el plasma. La concentración de sodio en plasma será mayor de 145 mmol/l, constituyendo un estado de hiperosmolalidad, por aumento de sodio o déficit de agua.

Debido a que el número de partículas en el líquido intracelular es fijo, para que se mantenga el equilibrio osmótico en la hipernatremia es preciso que se produzca retracción de volumen de dicho líquido.

La determinación de sodio urinario tiene su importancia en tres situaciones clínicas:

- En la traducción del volumen, ya que permite diagnosticar su vía de eliminación. Una cifra disminuida significa que su pérdida es extrarrenal, mientras que una cifra elevada indica una pérdida renal de sal o una insuficiencia adrenal.
- En el diagnóstico diferencial de insuficiencia renal aguda, en la que la excreción urinaria de sodio está disminuida por debajo de 10 mEq/litro.
- En la hiponatremia, una concentración reducida (menos de 10 mEq/litro) indica una retención renal de sodio, atribuible a una reducción del volumen o a una retención salina.

Los principales mecanismos a través de los cuales el volumen arterial repercute en las variaciones de la excreción urinaria de sodio son:

- **Flujo sanguíneo intrarrenal**, a través de las modificaciones que causan en las fuerzas físicas que controlan el flujo y el transporte tubular de agua y solutos en el túbulo proximal.
- **Sistema renina-angiotensina-aldosterona**. Al aumentar la secreción de renina, y secundariamente la de aldosterona, se estimula la reabsorción tubular de sodio en la nefrona distal.
- **Sistema nervioso simpático**, estimulando la secreción de renina y variando el flujo sanguíneo intrarrenal.
- **Otros factores** (hormona natriurética, que aumenta la excreción urinaria de sodio).

El estado de hiperosmolalidad suele ser leve, salvo que el mecanismo de la sed no funcione con normalidad o no exista acceso al agua para beber (lactantes, personas impedidas, etc.). Las causas de la pérdida de agua libre pueden ser renales o extrarrenales. Sin embargo, las pérdidas de agua por el riñón son la causa más frecuente de hipernatremia y se deben a diuresis osmótica o inducida por fármacos, o a diabetes insípida.

2.2. BALANCE DE POTASIO.

El potasio es el catión más importante del líquido intracelular, con una concentración aproximada de 150 mmol/l, donde el 98 % se encuentra dentro de la célula y tan sólo un 2 % del potasio total se encuentra en el líquido extracelular (30-70 mmol/l).

El cociente de la concentración de potasio entre el líquido intracelular y el extracelular, normalmente será de 38:1, se mantendrá gracias al potencial de membrana en reposo y resulta esencial para la normalidad de la función neuromuscular.

Siguiendo una dieta media, los riñones pueden excretar el 80-90 % del potasio ingerido, lo que en sujetos normales representa una excreción urinaria diaria de 25-125 mmol. Sin embargo, no hay ningún umbral renal para el potasio y algunas veces continúa siendo excretado en la orina, incluso en estados de depleción de potasio. El riñón será el lugar principal de eliminación del exceso de potasio ingerido y de otras fuentes.

Por otro lado, su secreción estará regulada por dos estímulos fisiológicos: la aldosterona y la hipocaliemia.

Incluso con una concentración de potasio baja en plasma, los riñones no pueden conservar completamente el potasio, y la concentración urinaria del mismo raramente cae por debajo de 5-10 mmol/l.

La hipopotasemia (menor de 10 mEq/litro) está asociada con una reducción importante de potasio tras una pérdida excesiva de líquidos ricos en dicho catión, cuyo origen puede ser renal o extrarrenal. Básicamente, se deberá a: ingestión disminuida, penetración en las células, o aumento final de las pérdidas.

La hiperpotasemia (mayor de 10 mEq/litro) suele estar provocada por un aumento del catabolismo celular que excede la capacidad de excreción renal, o bien tras un trastorno de la excreción renal. Suele referirse a una pérdida de potasio en el tracto gastrointestinal, siendo su pronóstico es urgente. En general, aparecerá cuando el potasio es liberado por las células, o disminuyan sus pérdidas renales.

Como hemos dicho antes, el organismo excreta casi todo el potasio ingerido, llevándose a cabo su reabsorción en el túbulo proximal (70 %) y en el asa de Henle (20-30 %). Por su parte, la nefrona distal puede tanto reabsorber el potasio que haya escapado de las reabsorciones anteriores, como llevar a cabo su secreción.

En caso de sobrecarga de potasio, la velocidad de excreción es rápida, eliminándose por orina el 50 % en las primeras 12 horas. El riñón será el responsable de este aumento, por encima de 10 mEq/litro.

Por el contrario, ante la existencia de una hipopotasemia, sólo se disminuye su excreción por debajo de los 15 mEq/día al cabo de 7-14 días. Esta disminución por debajo de 10 mEq/litro sugiere que la pérdida de potasio tiene lugar en el tracto gastrointestinal.

La excreción renal de potasio está regulada por diversos factores, como son:

- Ingesta alimentaria.
- Magnitud del catabolismo celular.
- Nivel sérico de potasio.
- Secreción de aldosterona.
- Estado ácido-base.
- Volumen del flujo urinario.
- Reabsorción de sodio en la nefrona distal.

La hiperpotasemia, el hiperaldosteronismo, la alcalosis, la poliuria y los diuréticos, que favorecen un mayor aporte de sodio a la nefrona distal, tienden a aumentar la excreción renal de potasio.

Por el contrario, la hipotasemia, el hipoaldosteronismo, la acidosis, la oliguria y algunos diuréticos disminuyen su excreción urinaria.

2.3. BALANCE DE CLORO.

El cloro es el principal anión extracelular y su concentración en el líquido extracelular es similar a la del sodio y es modificada por los mismos factores. La hipercloremia se observa asociada a la acidosis renal tubular.

La mayoría del cloro ingerido es absorbido y el exceso es excretado por la orina, siendo su concentración urinaria diaria habitual de 110-250 mmol/l.

Su determinación urinaria es valorable en pacientes con alcalosis metabólica persistente que no están medicados con diuréticos. En pacientes con una alcalosis causada por la pérdida de cloro a través de la administración de diuréticos y pérdidas gástricas, su concentración es menor de 10 mEq/litro.

2.4. OSMOLARIDAD, ANIÓN RESTANTE O HIATO ANIÓNICICO.

En el suero normal existe un equilibrio entre los cationes (sodio, potasio, calcio, magnesio) y los aniones (cloruro, bicarbonato, proteínas, ácidos orgánicos, sulfato, fosfato). Como estas sustancias no son determinadas rutinariamente en un laboratorio, el anión restante se calcula a partir de la diferencia entre la concentración de sodio y la concentración de cloruro y bicarbonato. El valor normal del anión restante es de aproximadamente 12 mEq/litro, con valores que oscilan entre 8-16 mEq/litro.

En la insuficiencia renal se produce un aumento de su valor debido a la retención de aniones fosfato, sulfato y de ácidos orgánicos.

La concentración de cationes no medidos tiene un valor medio de 7 mmol/l y la de los aniones no medidos tiene un valor medio de 24 mmol/l. Si se suman conjuntamente

las concentraciones de Cl^- y CO_2 total y se sustraen de las concentraciones de Na^+ y K^+ , la diferencia debe ser igual o inferior a 17 mmol/l. Si el intervalo aniónico excede de 17 mmol/l, generalmente, indica concentraciones significativamente aumentadas de aniones no determinados.

Pequeñas disminuciones del hiato aniónico (inferiores a 10 mmol/l) pueden ser debidas a un incremento de los cationes no determinados, o bien a una reducción de los aniones no determinados.

Por tanto, la osmolalidad es una medida de concentración más exacta que la densidad. Mide el número de partículas existentes en una solución, es decir, el número de osmoles que hay en 1 Kg de disolución. Su valor varía entre 50-1.400 miliosmoles/Kg, dependiendo su valor de la cantidad de soluto, de los líquidos que lleguen al riñón y de la capacidad de filtración de éste. La osmolalidad es la unidad más adecuada de medida, más que la osmolaridad, ya que es una relación constante peso/peso.

Los solutos disueltos cambian cuatro propiedades físicas de las soluciones. Estas llamadas propiedades coligativas son la presión osmótica, la presión de vapor, el punto de ebullición y el punto de congelación.

El adulto normal que tiene una dieta normal de líquidos produce una orina de 500 a 850 mOsmol/Kg de agua. Su valor varía en función del estado de hidratación del individuo, de tal forma que el riñón normal produce una orina con una osmolalidad que oscila entre 800 y 1.400 mOsmol/Kg de agua en casos de deshidratación, hasta valores de 40 a 80 mOsmol/Kg de agua en caso de diuresis por agua. Después de un periodo de deshidratación, la osmolalidad de la orina llega a ser tres o cuatro veces superior a la del plasma y se corresponde bastante bien con su peso específico cuando no existen enfermedades.

La presión osmótica se mide con un osmómetro y está determinada por el número de partículas por unidad de volumen, en tanto que la densidad es un reflejo del tamaño o el peso de las partículas en suspensión. Los valores normales oscilan entre 300-1.200 mOsm/Kg para adultos y 200-220 mOsm/Kg para lactantes. Generalmente, la densidad y la osmolalidad se hallan relacionadas en forma lineal, aunque con importantes excepciones. Este es el caso de las partículas del medio que tienen una masa suficientemente elevada como para producir un aumento de la densidad, pero por su reducido número son incapaces de acrecentar la osmolalidad de forma notable.

En la evaluación de la función renal, el cociente de la osmolalidad urinaria y la osmolalidad sérica o plasmática, junto con los estudios de los electrolitos urinarios, puede resultar especialmente útil. Los estudios de la osmolalidad urinaria constituyen el mejor método para determinar la concentración y dilución máximas de la orina. La dilución urinaria máxima puede evaluarse observando los cambios en la osmolalidad de la orina después de una sobrecarga de agua.

2.5. BALANCE DE AGUA.

La capacidad del riñón para regular el balance hídrico del organismo se debe a su capacidad para disociar la excreción de agua de la de solutos. La mayor parte del agua se reabsorbe en el túbulo proximal y en condiciones isosmóticas (reabsorción obligada), aunque también se realiza a lo largo de todo el túbulo.

La capacidad de disociar la reabsorción del agua de la de los solutos la realizan los segmentos distales de la nefrona. Esta reabsorción del agua en el túbulo contorneado distal y el colector depende de los siguientes factores:

- Hipertonicidad del intersticio medular.
- Permeabilidad del túbulo renal para el agua.
- Niveles circulantes de ADH.

La osmolalidad normal del plasma es de 275 a 290 mOsm/Kg y se mantiene dentro de límites estrictos gracias a mecanismos capaces de percibir cambios de la tonicidad. Para mantener dicho equilibrio hay que ingerir y eliminar la misma cantidad de agua. La existencia de una alteración de la homeostasis hídrica dará lugar a hiponatremia y hipernatremia.

El riñón humano puede diluir la orina hasta un valor de 40 mOsm/Kg en condiciones de máxima diuresis y normales, lo que significa que puede realizar una excreción de hasta 24 litros de agua al día en ausencia total de ADH (diabetes insípida).

Asimismo, el riñón puede concentrar la orina hasta alcanzar una osmolalidad de 1.200 mOsm/Kg en condiciones de máxima antidiuresis y excretar un volumen de orina inferior a 600 ml/día, ante unos niveles altos de ADH.

Las pérdidas forzosas de agua por el riñón están condicionadas por la necesidad de eliminar el mínimo de solutos indispensables para mantener el estado de equilibrio. Normalmente, tienen que eliminarse 600 mosm diarios, y como la osmolalidad máxima de la orina es de 1.200 mOsm/Kg, la diuresis tendrá que ser de 500 ml/día, como mínimo, para que se mantenga el equilibrio de los solutos.

El mayor estímulo para la secreción de ADH lo forman las variaciones de la osmolaridad plasmática, que actúan directamente sobre los receptores del sistema nervioso central.

La sed es un estímulo que refleja la necesidad de ingerir agua, sensación que surge cuando aumenta la osmolalidad eficaz o disminuyen el líquido extracelular o la tensión arterial. Todo aumento de tonicidad estimula al hipotálamo para aumentar la osmolalidad.

Para mantener la homeostasia y la concentración normal de Na^+ en plasma, la ingestión de agua sin solutos debe originar al final la pérdida del mismo volumen de agua, carente de electrolitos. Dicha eliminación de exceso de agua se producirá en tres pasos:

- Filtración y paso del agua y electrolitos al lugar de nefrona donde se diluye la orina.
- Resorción activa del sodio y cloro, sin agua, en la rama ascendente del asa de Henle y nefrona distal.
- Mantenimiento de la dilución de la orina gracias a la impermeabilidad del conducto colector al agua cuando falta la acción de la vasopresina/arginina.

Una de las principales funciones en las que participan los riñones es el control de la tensión arterial, pudiendo originar su anomalía una hipertensión arterial (HTA), que es un factor de riesgo cardiovascular mayor e independiente, colaborando en alteraciones de otras patologías, como es el caso de cardiopatía isquémica, insuficiencia renal y arterosclerosis.

La HTA se define como la elevación persistente de la presión arterial por encima de unos límites establecidos como normales, por convención, en función de criterios poblacionales. En la población adulta serían de 140 mmHg y/o 90 mmHg, respectivamente.

El riñón es un órgano fundamental en la regulación de la presión arterial mediante dos mecanismos: controlando el volumen circulante e interviniendo en las resistencias periféricas.

Estas acciones las desarrollará modificando el filtrado glomerular y de su función tubular, regulando la eliminación de sodio y agua, así como el volumen extracelular, el contenido de sodio y, en consecuencia, en volumen de expulsión cardiaco.

Al mismo tiempo, el riñón es un órgano productor de sustancias vasoactivas, que modifican el tono vascular, siendo el responsable final de factores y hormonas que regulan el volumen y dichas resistencias periféricas.

Conforme avanza la enfermedad renal, su función disminuye y existe una dificultad para eliminar sodio y agua, de forma que se expande el volumen extracelular. Por otra parte, en otras circunstancias se produce también una activación del sistema renina-angotensina que contribuye a la elevación de la presión arterial; todas estas circunstancias irán provocando una lesión vascular renal.

Por consiguiente, existirá una hipertensión vasculorrenal cuando exista una elevación de la presión arterial secundaria a una alteración anatómica de la o las arterias renales que produce isquemia renal, con activación del sistema renina-angiotensina y vasoconstricción secundaria. Esta se diferencia de la enfermedad vasculorrenal, en la que puede existir afectación en las arterias renales, pero la presión arterial es normal.

2.5.1. Pruebas funcionales.

2.5.1.1. Prueba de concentración y dilución.

El riñón normal es capaz de diluir la orina hasta alcanzar una densidad de 1001 (40 mOsm/Kg) y de concentrarla hasta una densidad de 1.035 (1.200 mOsm/Kg). Es una prueba que mide la función tubular.

La prueba de concentración explora la capacidad renal para concentrar la orina en condiciones de máxima restricción acuosa (pérdida del 3-5 % de peso corporal) y/o bajo el efecto de 5 U de vasopresina acuosa por vía subcutánea. Los individuos normales alcanzan una densidad mayor o igual a 1.025 (900 mOsm/Kg), y en general se acepta que la prueba es innecesaria en las personas cuya densidad urinaria espontánea en ayunas es mayor o igual a 1.020 (800 mOsm/Kg). La capacidad de concentración está disminuida en ausencia de hormona antidiurética (ADH) (diabetes insípida hipofisaria), cuando el túbulo renal es insensible a la ADH (diabetes insípida nefrógena) y cuando aumenta la carga osmótica por nefrona (diuresis osmótica e insuficiencia renal crónica).

Esta prueba es particularmente eficaz para detectar pérdidas selectivas de la capacidad de concentración en pacientes con alteraciones tubulares aisladas, pero con filtrado glomerular normal, y en el diagnóstico diferencial entre la diabetes insípida y la poliuria psicógena.

La prueba de dilución explora la capacidad renal para diluir la orina en condiciones de sobrecarga acuosa (1.200 ml de agua en ayunas) y se considera normal si la orina alcanza una densidad menor o igual a 1.003 (80 mOsm/Kg). La utilidad clínica de la prueba es bastante limitada. Para alcanzar una diuresis acuosa máxima (dilución máxima) es necesario un suministro adecuado de líquido al segmento diluidor de la nefrona, una reabsorción apropiada de los solutos a este nivel y su impermeabilidad al agua. Por consiguiente, la capacidad de dilución está limitada en los estados de depleción de volumen y/o disminución del filtrado glomerular, en la cirrosis hepática con ascitis, en la insuficiencia cardíaca, cuando se emplean diuréticos y en los casos de secreción inapropiada de ADH.

2.5.1.2. Prueba de acidificación.

El pH urinario puede oscilar entre 4.5-8. En condiciones normales la orina suele ser ácida y su pH inferior a 6.5.

La capacidad máxima de acidificación de la orina puede explorarse mediante una sobrecarga ácida, en general, la administración por vía oral de cloruro amónico (0.1 g/Kg de peso), y la recolección de sucesivas muestras de orina durante un periodo de 6-8 horas. Esta prueba no debe efectuarse en pacientes con insuficiencia renal, ni tampoco en individuos con acidosis metabólica espontánea. En los casos de insuficiencia renal avanzada suele haber acidosis metabólica si el filtrado es inferior a 15 ml/min. En tales circunstancias la orina suele ser ácida.

La prueba de sobrecarga con cloruro amónico se utiliza para detectar posibles defectos tubulares aislados en la capacidad de acidificación renal no asociados a disminuciones francas del filtrado glomerular y, en particular, en el diagnóstico de la acidosis tubular renal. Dado que el objetivo de la prueba de sobrecarga ácida es provocar una acidosis sistémica moderada, ésta es innecesaria en presencia de acidosis metabólica

espontánea. Por el contrario, si no hay acidosis espontánea, la prueba de sobrecarga con cloruro amónico permitirá conocer el pH urinario más bajo que puede alcanzarse, así como la máxima excreción posible de AT (acidez titulable) y NH_4^+ .

Recientemente se ha introducido la prueba de sobrecarga con bicarbonato destinada a explorar la capacidad de acidificación distal a través del comportamiento de la PCO_2 urinaria. En individuos normales, la PCO_2 urinaria aumenta y supera en más de 20 mmHg la PCO_2 de la sangre cuando se provoca bicarbonaturia intensa con una perfusión de bicarbonato sódico. Por el contrario, en la acidosis tubular renal distal la PCO_2 urinaria se aproxima a la PCO_2 de la sangre pero no la supera. La ventaja de esta prueba radica en su sencillez y en que es mejor tolerada que una sobrecarga ácida.

2.6. BALANCE DE UREA, CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO.

Estos tres forman los productos de desecho nitrogenados del catabolismo proteico. En los casos de insuficiencia renal progresiva existe una retención sanguínea de urea, creatinina y ácido úrico. Normalmente, la proporción entre el nitrógeno ureico sérico y la creatinina sérica oscila entre 10:1 y 20:1. La presencia de una mayor proporción de 20:1 se observa en estados patológicos de origen extrarrenal.

La producción de urea y el BUN están aumentados cuando existe una mayor cantidad de aminoácidos metabolizados en el hígado. Por el contrario, estarán reducidos en caso de ingestión reducida y en la enfermedad hepática severa.

Los niveles séricos de creatinina y su excreción urinaria dependen de la masa magra corporal del individuo normal y exhiben una respuesta escasa o nula a las modificaciones dietéticas o a las alteraciones del equilibrio electrolítico.

La concentración plasmática de urea normal es de 10-40 mg/dl, mientras que la de creatinina es inferior a 1.3 mg/dl y la de ácido úrico es de 4-8.5 mg/dl.

La concentración sanguínea de ácido úrico se eleva en la insuficiencia renal crónica avanzada.

2.7. CALCIO Y FÓSFORO.

En la insuficiencia renal crónica existe un trastorno de la excreción de fosfato, desarrollándose una hiperfosfatemia progresiva. Esto es inducido tras un descenso de la concentración plasmática de calcio (hipocalcemia), lo que provoca un hiperparatiroidismo secundario.

La elevación de la producción de la hormona paratiroidea provoca una reabsorción ósea de calcio y puede conllevar una normocalcemia o una hipercalcemia.

2.8. MAGNESIO.

La mayor parte del magnesio orgánico se encuentra formando parte de los huesos y los tejidos blandos. La filtración de magnesio a nivel glomerular y su reabsorción en los túbulos proximales son paralelas a las del calcio y también están dosificadas por la hormona paratifoidea. Una elevación moderada de su concentración plasmática se observa en pacientes con un cuadro de insuficiencia renal crónica avanzada.

2.9. PROTEÍNAS.

El uso de las tiras reactivas en una orina obtenida al azar detectarán albúmina, preferentemente, dando resultados positivos falsos cuando es el $\text{pH} > 7$ y la orina esté muy concentrada o contaminada con sangre. Por el contrario, cuando la orina esté muy diluida, puede quedar enmascarada la existencia de una cantidad considerable de proteínas y pasar inadvertida dicha proteinuria, sobre todo por fracciones distintas a la albúmina; este hecho tiene especial relevancia ante la búsqueda de proteínas de Bence-Jones, en pacientes con mieloma múltiple.

El uso de tiras sensibles que detectan la presencia de oligoalbuminuria (30-300 mg/día) es un pronto indicador de lesiones glomerulares, sobre todo en la nefropatía diabética.

La proteinuria puede ser de dos clases:

- **Proteinuria glomerular**, en la que una gran cantidad de proteínas de elevado peso molecular es filtrada a nivel glomerular y aparece finalmente en la orina. La existencia de una proteinuria mayor es resultado de un aumento en la permeabilidad del glomérulo, pudiendo provocar un síndrome nefrítico.
- **Proteinuria tubular**, en la que la cantidad de proteínas filtrada por el glomérulo no se encuentra aumentada y las proteínas de bajo peso molecular, normalmente filtradas, aparecen en grandes cantidades en la orina final debido a una reabsorción tubular incompleta. Un aumento fisiológico suele aparecer tras permanecer prolongadamente en una postura erecta, después de un ejercicio intenso y en el embarazo.

Una de las principales alteraciones con respecto a las proteínas la encontramos en la formación de los edemas, acumulaciones de líquido en el tejido subcutáneo, pudiendo presentarse como signo de enfermedad del aparato urinario o del riñón.

Estos edemas se producen por una retención exagerada de agua en el organismo, lo cual puede ser causado por diversos mecanismos que conducen a una disminución de la filtración glomerular o a un aumento de la resorción tubular.

Entre los mecanismos responsables del edema está la alteración de la permeabilidad de los capilares glomerulares, la cual permite la filtración de proteínas en los glomérulos renales, llevando consigo un descenso en la concentración de las proteínas en la sangre

(incluso inferior a la existente en el interior de las células y en el espacio que hay entre las mismas, el espacio intersticial). Para compensar dicha diferencia de concentraciones se producirá un paso de agua de la sangre al espacio intersticial, acumulándose en el mismo y dando lugar a los edemas.

Además, estos edemas se ven aumentados por que, al salir el agua de la sangre, se produce un descenso del volumen total de sangre en el organismo, estimulándose la secreción de hormonas aldosterona y antiurética, que actuarán sobre los túbulos renales con un aumento de la reabsorción de agua y sales, y la consiguiente retención de agua.

Los edemas tendrán como presentación una tumefacción de la piel de consistencia muy blanda que se deprime al presionarla, persistiendo la marca de forma exagerada hasta recuperar la normalidad.

Estos trastornos son frecuentes en aquellas patologías que lesionan las paredes glomerulares, como sería el caso del síndrome nefrótico primario y la glomerulonefritis; o bien patologías lesionantes del riñón, como la diabetes mellitus, amiloidosis, lupus eritematoso diseminado, mieloma múltiple, sífilis, paludismo o tuberculosis.

2.10. EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE. ACIDOSIS Y ALCALOSIS.

El pH arterial sistémico se mantiene entre 7.35-7.45 debido al amortiguamiento químico extracelular e intracelular y a los mecanismos reguladores que aportan los pulmones y los riñones. El control de la tensión arterial de CO_2 (PaCO_2) por el sistema nervioso central y el aparato respiratorio, y el control del bicarbonato plasmático por los riñones, estabilizan el pH arterial mediante la eliminación o la retención de ácidos o álcalis. Los componentes metabólico y respiratorio que regulan el pH sistémico están descritos por la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{PaCO}_2 \times 0.0301}$$

En situaciones normales, la producción y eliminación de CO_2 están equilibradas, y la tensión arterial de CO_2 (PaCO_2) habitual en situación estable se mantiene en 40 mmHg.

El riñón desempeña un papel decisivo en el mantenimiento del equilibrio ácido-base del organismo a través de la acidificación y alcalinización fisiológica de la orina. En condiciones normales, el metabolismo genera al día unos 20.000 mEq de ácido carbónico, en su mayor parte CO_2 disuelto en la sangre, cuya producción se elimina a través del pulmón.

Además, se producen alrededor de 50-100 mEq de ácidos endógenos no volátiles, principalmente ácido fosfórico, ácido sulfúrico y diversos ácidos orgánicos (láctico, betahidroxibutírico, etc.). Cuando estos ácidos no volátiles se incorporan a los líquidos

corporales los sistemas amortiguadores o tampón (como el sistema bicarbonato/ácido carbónico) reducen al mínimo la desviación del pH al transformar los ácidos fuertes en ácidos débilmente disociados. Se provoca así una disminución de la concentración del ión bicarbonato (HCO_3^-) en plasma, lográndose el equilibrio ácido-base cuando el riñón elimina el exceso de iones H^+ producidos por el metabolismo celular y regenera el bicarbonato gastado para amortiguar los ácidos no volátiles.

La reabsorción del bicarbonato filtrado se produce en el túbulo proximal (85 %) y el túbulo distal (15 %). Por su parte, la generación del bicarbonato consumido se realiza en el túbulo distal.

Los mecanismos de alcalinización de la orina tan sólo consisten en disminuir la tasa de reabsorción de bicarbonato filtrado. La capacidad renal para secretar iones H^+ aumenta en presencia de la depleción de volumen y de cualquier otro proceso que estimule la reabsorción de sodio, así como en otros casos como: acidosis metabólica, elevación de la PCO_2 , estados de depleción de potasio y niveles elevados de aldosterona. Su disminución ocurre en las circunstancias opuestas.

Por lo tanto, el equilibrio ácido-base es una medición que evalúa la función tubular del riñón, manteniendo la alcalinidad normal mediante tres sistemas diferentes:

- 1) Capacidad tampón de la sangre, de respuesta inmediata pero parcial y que, si no es regenerada, terminará por agotarse. Estaría formado por: fosfato inorgánico, el bicarbonato y las proteínas plasmáticas, y la hemoglobina de los hematíes, principalmente.
- 2) El sistema respiratorio, de respuesta rápida y más completa, pero también parcial, ya que regula sólo los valores de dióxido de carbono (CO_2).
- 3) El sistema renal, de respuesta más lenta, pero que es capaz de corregir todas las desviaciones del pH.

La acidosis tubular renal se define como una secreción defectuosa de H^+ por los túbulos renales en presencia de un filtrado glomerular normal o casi normal. Puede ser responsable cualquiera de los elementos distales, tales como los túbulos colectores y proximales.

El tratamiento de la insuficiencia renal es individualizado e implica la administración de sales alcalinizantes y K^+ .

En general, los riñones regularán la concentración de bicarbonato a través de tres acciones principales:

- 1) Resorción del bicarbonato filtrado.
- 2) Formación de ácido titulable.
- 3) Eliminación de NH_4^- por la orina.

Por lo tanto, el mantenimiento del pH arterial sistémico en sus valores normales (7.35–7.45) estará regulado a través del amortiguamiento químico, la regulación de la PaCO_2 por el aparato respiratorio y la de bicarbonato (HCO_3^-) por los riñones, actuando todas ellas de forma conjunta y concertada.

Dentro de las alteraciones provocadas por una descompensación del equilibrio ácido-básico debidas al metabolismo renal, destacamos:

a) Acidosis metabólica.

Puede producirse por efecto del aumento de la producción endógena de ácido (como el lactato o los cetoácidos), por la pérdida de bicarbonato (como ocurre en la diarrea), o por la acumulación de ácidos endógenos (como pasa en la insuficiencia renal).

La acidosis metabólica ejerce efectos notables en los aparatos respiratorio y cardiaco y el sistema nervioso. El descenso del pH sanguíneo conlleva un aumento característico de la ventilación, en especial del volumen de ventilación pulmonar.

La contractilidad cardiaca intrínseca puede estar deprimida, pero la función inotrópica puede resultar normal debido a la liberación de catecolaminas. Es posible la presencia de vasodilatación arterial periférica y de vasoconstricción central; la disminución de la distensibilidad vascular central y pulmonar predispone al edema pulmonar, incluso con sobrecargas mínimas de volumen. Por su parte, la función del sistema nervioso central está deprimida, con cefalalgia, letargo, estupor y, en algunos casos, incluso coma. También se puede presentar intolerancia a la glucosa.

Existen dos variantes para una acidosis metabólica:

- *Acidosis con brecha aniónica alta.* Está causada por cuatro razones principales: acidosis láctica, cetoacidosis, ingestión de toxinas e insuficiencia renal aguda y crónica.
- *Acidosis láctica.* Refiere a una acumulación de L-lactato en el plasma, que puede ser secundaria a riesgo hístico deficiente: insuficiencia circulatoria, anemia intensa, defectos de las enzimas mitocondriales, e inhibidores; o bien a trastornos aerobios: cánceres, diabetes mellitus, insuficiencia renal o hepática, etc.

b) Alcalosis metabólica.

Se manifiesta por un pH arterial alto, aumento de la concentración de bicarbonato sérico y aumento de la tensión arterial de CO_2 (PaCO_2), a consecuencia de la hipoventilación alveolar compensadora. A menudo conlleva hipocloremia e hipocaliemia.

Todo paciente con la concentración de HCO_3^- alta y concentración de cloro baja presenta alcalosis metabólica o acidosis respiratoria crónica. El pH arterial es el factor que

confirma el diagnóstico, ya que está aumentado en la alcalosis metabólica y disminuida o normal en la acidosis respiratoria.

Frecuentemente, la alcalosis metabólica surge junto con otros trastornos como acidosis o alcalosis respiratoria, o acidosis metabólica.

Por lo tanto, la alcalosis metabólica se produce a causa de ganancia neta de ión bicarbonato o de pérdida de ácidos no volátiles (en general, HCl por el vómito) procedentes del líquido extracelular. Debido a que es poco habitual que se añadan alcalinizantes al organismo, el trastorno entraña una fase generadora, en la que la pérdida de ácido suele causar alcalosis, y una fase de mantenimiento, en la que el riñón es incapaz de compensar mediante la eliminación de HCO_3^- , debido a la contracción de volumen, a una tasa de filtración glomerular baja, o a disminución de Cl^- o de potasio.

La normal capacidad del riñón para eliminar bicarbonato puede verse superada por la persistencia de una alcalosis metabólica. Para que se añada HCO_3^- al líquido extracelular es preciso que se administre de forma exógena o que se sintetice de manera endógena, en parte o en su totalidad, por los riñones.

3. LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Las glándulas suprarrenales constituyen órganos pareados situados en el espacio retroperitoneal en la parte anterioinferior del polo superior renal, a la altura aproximada de la duodécima vértebra dorsal.

3.1. ANATOMOFISIOLOGÍA.

Su estructura abarca dos unidades funcionales distintas (corteza y médula), las cuales tienen un origen embriológico diferente y se nutren de pequeñas arterias de los grandes vasos de vecindad, pero tienen sólo una vena central de drenaje, desembocando la derecha en la vena cava inferior, mientras que la izquierda lo hace en la vena renal.

La médula suprarrenal representa sólo el 10 % del peso de las glándulas. Sus células producen catecolaminas.

La corteza suprarrenal tiene tres zonas distintas, según la disposición histológicas de sus células: glomerular, fascicular y reticular.

La zona glomerular constituye el 5 % de la corteza y se encuentra en contacto con la cápsula externa. Su principal función será la producción de mineralocorticoides, fundamentalmente aldosterona.

Por su parte, la zona fascicular (70 % del total) y la reticular (25 %) constituyen una unidad funcional que segrega cortisol y andrógenos.

Los glucocorticoides regulan el metabolismo intermediario, incluido el de los hidratos de carbono, tienen funciones hemodinámicas e intervienen en procesos de desarrollo.

Los mineralocorticoides regulan el balance de sodio, potasio e ión hidrógeno, y afectan de esta forma a la presión arterial. Los andrógenos tienen escasa importancia en el varón al ser diluidos en la secreción androgénica testicular, mucho más importante. Sin embargo, en la mujer constituyen el 50 % de la producción androgénica, dependiendo el resto del tejido ovárico.

Las enfermedades de la corteza suprarrenal se caracterizarán por hiperfunción e hipofunción de los glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, además de procesos tumorales no productores.

3.2. SÍNTESIS, TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LOS ESTEROIDES (CORTEZA SUPRARRENAL).

Todas las hormonas esteroideas derivan del colesterol, de ahí que tengan similar estructura básica.

El 80 % del colesterol es captado del plasma por las células suprarrenales a través de un receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), mientras que el resto es sintetizado por la propia célula suprarrenal a partir de la acetilcoenzima A.

Las hormonas esteroideas circulan, en su mayor parte, unidas a las proteínas plasmáticas; el 90 % del cortisol circula unido a una alfa₂-globulina, que se produce casi totalmente en el hígado. El resto de hormonas se une a la albúmina plasmática o permanece libre.

Por el contrario, los andrógenos se unen a la albúmina (20 %) y sólo un 3 % se une a otra proteína específica fijadora de testosterona. La aldosterona circula fundamentalmente en forma libre, o bien unida a la albúmina o a la globulina transportadora de corticoides.

En cuanto al metabolismo, el cortisol se convierte en cortisona por la acción de dos enzimas, en el riñón o el hígado. El cortisol libre plasmático se filtra por el riñón constituyendo el cortisol libre urinario.

No obstante, el catabolismo del cortisol es fundamentalmente hepático. Los esteroides transformados y solubilizados pasan a la orina, donde pueden ser caracterizados individualmente como 17-hidroxicorticoides que incluyen los derivados del cortisol y del 11-desoxicortisol, fundamentalmente.

La DHEA (deshidroepiandrosterona) y la DHEAS (sulfato de deshidroepiandrosterona) se transforman en androstenodiona por oxidación, la cual es reducida después a androsterona y etiolanolona, las cuales son conjugadas y excretadas en la orina, donde se recogen en parte como 17-cetosteroides. La DHEAS en parte es eliminada directamente por orina y heces.

La aldosterona se reduce a tetrahidroaldosterona, la cual, conjugada en el hígado con glucurónido, se elimina por orina constituyendo su mayor metabolito.

3.3. PRODUCCIÓN Y ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES (CORTEZA SUPRARRENAL).

Se efectúa por la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Diversos estímulos centrales producen la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de arginina-vasopresina (AVP) fundamentalmente, los cuales conducidos a la hipófisis liberan hormona adrenocorticotropa (ACTH) a la circulación sistémica. Ésta, actuando sobre la corteza suprarrenal, produce la secreción de cortisol y otros esteroides suprarrenales. El cortisol es el que completa el asa de retroalimentación, inhibiendo la síntesis de ACTH hipofisaria y de CRH y AVP en el hipotálamo.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) constituye el mayor estimulador fisiológico de la ACTH. Es producido en el hipotálamo y conducido a la hipófisis, donde inducirá la secreción de ACTH.

Por su parte, la AVP, aisladamente, es un débil estimulador de ACTH, pero potencia la acción de la CRH, la cual jugará un papel importante en las funciones moduladoras de catecolaminas, serotonina, angiotensina II, péptidos natriurético auricular e intestinal vasoactivo, entre otros. La oxitocina efectúa su función moduladora a través de AVP.

La corticotropina (ACTH) es una proteína que tiene como función principal en la corteza suprarrenal el aumento de secreción de cortisol, una hormona que aumenta en las primeras horas de la mañana y tras cada comida, manteniéndose en sangre de 60-90 minutos (aunque puede aumentar por diversas razones, entre ella el estrés).

Además, la ACTH estimula también el crecimiento suprarrenal, dando cuenta tanto del grado de atrofia de la enfermedad de Addison, como de la hipertrofia suprarrenal de los síndromes adrenogenitales y de la enfermedad de Cushing. Un efecto inicial de la ACTH es el aumento del flujo suprarrenal.

Su secreción no es continua, siendo por la noche cuando aumenta la misma. A partir de la cuarta hora de sueño aumenta su secreción, alcanzando el máximo a la hora de levantarse; por el contrario las horas de menor secreción serán por la tarde-noche. Por estos motivos, es conveniente la debida recogida de una muestra de orina de 24 horas.

Por otro lado, el estrés físico o psicológico activa el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal elevando las cifras de ACTH y cortisol, a través del estímulo en el hipotálamo de CRH y AVP.

Para llegar a un debido mantenimiento y equilibrio, existe una retroalimentación glucocorticoide. El cortisol inhibe la producción hipofisaria de ACTH y, en menor medida, la actividad de la CRH y AVP, así como el efecto estimulador de la CRH sobre la ACTH. Esta

es la base de la hipersecreción de ACTH en la enfermedad de Addison y de su supresión en tumores suprarrenales productores de cortisol o en la administración exógena de glucocorticoides.

Su principal función la ejercen sobre los hidratos de carbono, aunque su acción se extiende a todos el organismo, siendo el cortisol el más importante de ellos.

La acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono es compleja, aumentando la producción hepática de glucosa por incremento de la neoglucogénesis hepática, elevando el depósito de glucógeno hepático y disminuyen la captación periférica de glucosa.

Sobre el metabolismo lipídico, aumentan la actividad lipolítica con elevación de ácidos grasos libres y glicerol, al facilitar la acción de las catecolaminas y la hormona de crecimiento.

En cuanto al metabolismo proteico, desarrollan un efecto catabólico con destrucción de proteínas en músculo esquelético, hueso y tejido adiposo y conjuntivo, con elevación de aminoácidos que serán utilizados en la neoglucogénesis.

Además de estas principales acciones, realizan otras funciones como:

- Inhiben el crecimiento de los fibroblastos, provocando una fragilidad y atrofia en la piel en el síndrome de Cushing.
- Los corticoides disminuyen la reabsorción de calcio en el intestino y estimulan la reabsorción ósea por aumento de los osteoclastos, conduciendo a la osteoporosis.
- Los esteroides tienen un efecto inotrópico positivo sobre el corazón.
- Aumentan la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal, potenciando la acción de la ADH.
- Estimulan el sistema nervioso central, con una sensación de euforia y bienestar que puede cambiar por completo en dosis elevadas.
- En dosis elevadas, inhiben las respuestas inmunológicas e inflamatorias.

Para el estudio en el laboratorio de la función glucocorticoide, se realizarán los siguientes estudios:

- **Adrenocorticotropina.** La ACTH se determina por métodos de análisis inmorradiométrico (IRMA). Debido al ritmo circadiano de la misma, se obtienen distintos valores dependiendo de la hora del día en que se obtenga la muestra de orina. Una cifra superior a 250 pg/ml, asociada a un cortisol bajo o normal, ayuda al diagnóstico de insuficiencia suprarrenal o síndrome adrenogenital. En el síndrome de Cushing hipofisario, la ACTH es normal o ligeramente elevada (40-150 pg/ml), siendo mayor si se debe a tumor ectópico benigno.

- **Cortisol plasmático.** Se suele determinar por fluorimnmoanálisis. Su concentración normal a las 8 de la mañana será de 10-20 µg/dl, descendiendo posteriormente. Este será normal-alto o alto en el síndrome de Cushing, y normal-bajo o bajo en la insuficiencia renal o síndrome adrenogenital.
- **Cortisol libre urinario.** Este se deriva de la filtración glomerular de la fracción libre del cortisol plasmático (que representa tan sólo el 1 % del total). Su determinación en orina es importante para valorar la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales en 24 horas. Su valor normal oscila entre 25-105 µg/24 horas.
- **17-hidroxicorticoides.** Expresan la secreción glucocorticoidea suprarrenal a través de los metabolitos periféricos del cortisol y del 11-desoxicortisol, aunque en la actualidad casi no se emplea.
- **17-hidroxiprogesterona.** Tanto la basal, como la estimulada con ACTH, se usa en el diagnóstico del síndrome adrenogenital. Su estimulación con ACTH valorará el eje hipotálamo-hifósis-suprarrenal con metopirona.

3.4. PRODUCCIÓN Y ACCIÓN DE LOS MINERALOCORTICOIDES (CORTEZA SUPRARRENAL).

La aldosterona es el mineralocorticoide más importante, ya que la desoxicorticosterona, la corticosterona y la 18-hidroxicorticosterona tienen una actividad mineralocorticoide menor, como la del cortisol.

La ACTH aumenta agudamente la secreción de aldosterona, pero su efecto termina antes de las 24 horas por contrarregulación del receptor.

La renina es una glicoproteína producida en las células yuxttaglomerulares de la arteriola renal aferente y que se liberan al plasma actuando sobre el angiotensinógeno plasmático produciendo la angiotensina I. Ésta es rápidamente convertida en angiotensina II (por acción de una enzima renal y de otros tejidos) y angiotensina III. Ambas estimularán la producción suprarrenal de aldosterona y son inactivadas en pocos minutos por peptidasas plasmáticas. La importancia radica en que la concentración de renina regulará la secreción de aldosterona.

A su vez, la renina plasmática dependerá para su producción de la presión arterial (si disminuye, aumenta la renina) y las células de la mácula densa (controlan la carga de sodio del túbulo renal distal), ya que una disminución de la concentración de sodio producirá la elevación de renina.

La inervación simpática renal también regula su secreción, ya que la adopción de una postura erecta producirá la liberación de renina y angiotensina.

Otro factor que interviene en esta regulación hormonal será el potasio sérico. La elevación de su concentración aumentará la producción de aldosterona por la corteza

suprarrenal por un mecanismo de acción dependiente de canales del calcio en las células de la glomerulosa. Asimismo, la aldosterona segregada estimula la secreción renal de potasio, siendo ambos procesos muy sensibles a los cambios que se produzcan, tanto en un sentido como en el otro.

La aldosterona ejercerá su acción principal en el control del equilibrio electrolítico. Su actuación en el tubo contorneado distal y en los tubos colectores se realizará mediante la reabsorción de sodio y su agua correspondiente, aumentando la excreción de potasio y la eliminación de hidrogeniones.

Un exceso de aldosterona provocará una retención de sodio, hipopotasemia y alcalosis. También hipertensión si existe un exceso crónico, por expansión del líquido extracelular.

Por lo tanto, en el control de la secreción de aldosterona se conocen varios estímulos directos a la glándula suprarrenal:

- **Angiotensina II.** Cuando se reduce el volumen extracelular por equilibrio negativo de sodio, hemorragia, diarrea, etc., se estimula la secreción de renina, lo que produce, por medio de la angiotensina II, un incremento en la secreción de aldosterona.
- **Concentración plasmática de Na⁺ y K⁺.** Las células secretoras de aldosterona de la corteza suprarrenal son sensibles a la concentración de potasio en el líquido extracelular que las baña; al producirse un aumento en el ingreso de potasio se produce un incremento de la concentración extracelular de éste, estimulando la producción de aldosterona, concluyendo con la eliminación del exceso de potasio del cuerpo.
- **Hormona adrenocorticotropa (ACTH).** La secreción de esta hormona en grandes cantidades estimula la secreción de aldosterona.

El examen de laboratorio se realizará mediante la determinación de la aldosterona plasmática y la actividad de la renina plasmática en situaciones de sobrecarga y depleción de sodio. En la actualidad, se considera importante para la determinación de hiperaldosteronismo la relación aldosterona/renina.

3.5. PRODUCCIÓN Y FUNCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS (CORTEZA SUPRARRENAL).

Los principales andrógenos segregados por la corteza suprarrenal son la DHEA, DHEAS y androstenodiona.

En el varón menos del 2 % de los andrógenos son secretados en estas glándulas, mientras que en la mujer será del 50 %. Por otra parte, los andrógenos suprarrenales más débiles pueden ser transformados en testosterona por interconversión periférica,

calculándose que el 50-60 % de la testosterona en las mujeres pueda tener un origen suprarrenal.

La estimulación con ACTH induce una hiperproducción de andrógenos de menor cuantía que la de cortisol. Por su parte, la producción de estrógenos de la suprarrenal es mínima, produciéndose éstos fundamentalmente a expensas de interconversión periférica de androstenodiona en tejido adiposo.

La acción de los andrógenos suprarrenales está definida prepuberalmente por la aparición del vello púbico y axilar en la adrenarquia. Tras la pubertad, estos andrógenos no tendrán efecto en el varón por la existencia de andrógenos testiculares mucho más potentes. En la mujer, la hipersecreción patológica de los mismos causará diversos grados de virilización e hirsutismo, característicos de los síndromes adrenogenitales de forma clásica y no clásica.

La hipersecreción de andrógenos producirá elevaciones de DHEA, DHEAS, androstenodiona y testosterona, en parte por producción directa de la glándula suprarrenal y, en mayor cuantía, por interconversión de precursores.

Dada la similitud entre el hiperandrogenismo ovárico y el síndrome de Cushing, habrá que valorar la clínica general de la paciente.

El síndrome adrenogenital requiere para su diagnóstico la determinación de precursores (17-hidroxiprogesterona, 11-desoxicortisol y otros) basalmente y tras estimulación con ACTH.

3.6. PRODUCCIÓN HORMONAL EN LA MÉDULA SUPRARRENAL. CATECOLAMINAS.

El sistema simpático suprarrenal consta de dos estructuras principales que son la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos, en conexión con el sistema nervioso central, que producen determinadas hormonas o catecolaminas, como la adrenalina, noradrenalina y la dopamina.

La adrenalina se produce principalmente en la médula suprarrenal. La noradrenalina se encuentra con preferencia en el sistema simpático posganglionar periférico y, en menor cantidad, en el SNC (neurotransmisor) y en la médula suprarrenal. La dopamina se ha aislado especialmente en el SNC, así como en la médula suprarrenal, los cuerpos carotídeos y el sistema noradrenérgico periférico, entre otros.

Las catecolaminas se forman a partir de la tirosina de la dieta o de la proveniente de la transformación hepática de fenilalanina. Por lo general, existe un equilibrio entre la síntesis y la secreción de catecolaminas, con el fin de mantener estables sus valores intracelulares.

Su secreción se produce por estímulo colinérgico y mediante un aumento de las concentraciones intracelulares de calcio y, una vez liberadas en el plasma, son transportadas, en un 50-60 %, ligadas a albúmina o globulinas.

Entre las principales acciones de las catecolaminas destacan:

- Efectos cardiovasculares, con aumento de la contracción y frecuencia cardíaca, vasoconstricción o vasodilatación periférica.
- Efectos viscerales, que comprenden dilatación bronquial, uterina, gastrointestinal y genitourinaria, disminución de la motilidad intestinal y aumento del tono esfinteriano.
- Dilatación pupilar.
- Hemostásicos, principalmente agregación plaquetaria.
- Endocrinometabólicas, con incremento de la calorígenes y la lipólisis, estímulo de la glucogenólisis hepática, inhibición de la secreción de insulina, estímulo de la secreción de insulina o glucagón, liberación de renina, hormona paratoidea (PTH), gastrina, calcitonina, progesterona y testosterona, hormona del crecimiento (GH) y otros.

4. OTRAS FUNCIONES NO EXCRETORAS DEL RIÑÓN

4.1. SECRECIÓN DE RENINA.

Las células del aparato yuxtaglomerular son las encargadas de la producción de renina, una enzima proteolítica que regula la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ésta actúa sobre el angiotensinógeno (sustrato plasmático de origen hepático) para la formación de angiotensina I y, posteriormente y con la participación de la enzima de conversión, en angiotensina II. Esta última es un vasoconstrictor que estimula la secreción de aldosterona.

La producción de renina está controlada por:

- Un barorreceptor intrarrenal constituido por las propias células granulares secretoras de renina, que controlan la presión o el volumen vascular dentro de las últimas porciones de las arteriolas aferentes, variando la secreción de renina.
- Un receptor tubular para el sodio o para el cloro en la mácula densa. Así, un mayor flujo hacia la mácula densa se acompaña de aumento en las concentraciones de cloro y sodio en su luz y, por lo tanto, de un aumento en la reabsorción de NaCl en las células.
- Los nervios simpáticos renales, cuya estimulación produce un aumento en la secreción de renina, al ocasionar vasoconstricción de las arteriolas aferentes.

- La propia angiotensina II, que ejerce un efecto inhibitor directo sobre la secreción de renina en las células granulosas. La angiotensina II es un vasoconstrictor potente y las arteriolas renales son muy sensibles a ella.

4.2. SECRECIÓN DE ERITROPOYETINA.

El riñón también participa en la regulación de formación de hematíes sanguíneos mediante la producción de una hormona: la eritropoyetina. Esta es una glucoproteína que facilitará la producción y maduración de los precursores de los hematíes en la médula ósea.

El aparato yuxttaglomerular produce esta sustancia cuando la sangre que circula por sus arterias tiene una concentración escasa de oxígeno (los hematíes son las células transportadoras del oxígeno). Esta hormona pasa a la sangre y tras una serie de cambios que conllevan a su activación, pasa a la médula ósea por la propia circulación sanguínea, estimulando la producción de células que dan origen a los hematíes.

Del mismo modo, existirá una disminución de su síntesis cuando el número de hematíes sufra tal aumento que eleve la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.

Por dichas razones, algunas enfermedades renales ocasionan un descenso de hematíes y la consiguiente anemia en el paciente.

Aumenta en la estenosis de la arteria renal y en algunos casos de enfermedad renal poliquística, hidronefrosis o hipernefroma, y disminuye en la insuficiencia renal aguda o crónica, siendo una de las causas de la anemia observada en estos procesos.

4.3. METABOLISMO DE LA VITAMINA D.

El riñón participa en el metabolismo de formación de la vitamina D, la cual se encarga de favorecer la absorción intestinal del calcio y moviliza el calcio óseo. La disminución de su síntesis renal induce a la hipocalcemia, vista en la insuficiencia renal crónica, y favorece el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario.

4.4. PRODUCCIÓN DE PROSTAGLANDINAS.

Las prostaglandinas intervienen en el control del flujo sanguíneo renal, con efectos vasodilatadores sobre las arteriolas aferentes, contrarrestando el efecto vasoconstrictor de los nervios renales y de la angiotensina II.

El riñón sintetiza varias de estas enzimas (PGE_3 , PGL_2 y prostaciclina) y otras con acción vasoconstrictora (tromboxano A_2), en la médula renal. Al producirse la disminución de la presión de perfusión renal se provoca un aumento en la producción de prostaglandinas, induciendo una vasodilatación intrarrenal que mantiene el flujo sanguíneo.

4.5. REGULACIÓN DEL SISTEMA CALICREÍNA-CININA.

El sistema calicreína-cinina es un mecanismo hormonal que interviene en la regulación del flujo sanguíneo renal y en la excreción urinaria de sodio.

5. PRINCIPALES PATOLOGÍAS DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

En todas las patologías del eje hipotálamo-hipófisis-glándula, la alteración primaria se referirá cuando la afectación sea consecuencia de la propia glándula, la secundaria cuando la afectación se deba al eje hipofisario, a pesar de una correcta estimulación del hipotálamo y de la propia glándula suprarrenal, mientras que la terciaria será consecuencia de un fallo de estimulación por parte del hipotálamo, por lo que fallaría la necesaria secreción hipofisaria y la de la propia glándula.

a) Hipofunción suprarrenal.

Algunas afecciones cursan con insuficiencia en la producción hormonal de la corteza suprarrenal.

En la insuficiencia primaria existe una alteración estructural de la propia glándula suprarrenal, mientras que en la secundaria la hipofunción se produce por insuficiente estimulación de la ACTH hipofisaria. Si la hipofunción es consecuencia de un defecto del hipotálamo con insuficiente actuación de CRH, se trataría de una hipofunción terciaria.

Esta hipofunción o insuficiencia corticosuprarrenal primaria es conocida con el nombre de Enfermedad de Addison, deficiencia causada por daño a la glándula adrenal. Esta patología provocará languidez y debilidad general, actividad hipocinética del corazón, irritabilidad gástrica y un cambio peculiar de la coloración de la piel.

Dicha alteración destruirá más del 90 % de las glándulas suprarrenales de forma bilateral y entre las causas de su destrucción destacan:

- Infecciones granulomatosas crónicas tuberculosa, micótica o viral.
- Atrofia idiopática, pudiendo ser un mecanismo autoinmunitario o por adrenoleucodistrofia.
- Hemorragias bilaterales de las suprarrenales.
- Invasión de las suprarrenales, como en la metástasis tumoral, cáncer de pulmón, amiloidosis y sarcoidosis.
- Extirpación quirúrgica.
- Fallo metabólico de la producción hormonal, por hiperplasia suprarrenal congénita, inhibidores enzimáticos o agentes citotóxicos.

b) Trastornos de la secreción de aldosterona.

En el hiperaldosteronismo primario se produce un exceso crónico de secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales, independiente del sistema renina-angiotensina, lo que inducirá un cuadro de hipertensión arterial e hipopotasemia. Esta provoca una retención de sodio en el túbulo renal, con expansión del volumen y aumento de las resistencias vasculares periféricas.

El hiperaldosteronismo secundario está formado por aquellos cuadros con secreción excesiva de aldosterona que se producen por activación del sistema renina-angiotensina y, más concretamente, por la hiperproducción de renina. Este puede ser fisiológico, tras la ingesta excesiva de potasio, aunque la mayor parte se produce a consecuencia de una pérdida de sodio, a la depleción de volumen o a la redistribución del volumen efectivo.

Un hipoaldosteronismo se puede dar en la enfermedad de Addison, además de en el hipoaldosteronismo hiporreninémico, en defectos congénitos de la biosíntesis de aldosterona, en diversas formas adquiridas y en el llamado pseudohipoaldosteronismo.

c) Hiperplasia suprarrenal congénita.

Esta patología incluye varios síndromes con herencia autosómica recesiva, en los que se producen diversos defectos enzimáticos de esteroidogénesis suprarrenal, que se caracterizan conjuntamente por disminución de la síntesis de cortisol. Esto producirá gran hipersecreción de ACTH por falta de la retroalimentación negativa del cortisol, de forma que las suprarrenales se hiperplasian e hiperproducen esteroides suprarrenales, que inducirán diferentes tipos de defectos.

Entre los efectos producidos por dicha alteración está el virilismo inducido por el exceso de andrógenos (testosterona generada por la DHEA y androstenodiona), aunque también se puede producir ausencia de virilización de fetos masculinos por déficit androgénico del testículo fetal.

Por otra parte, el déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides produce cuadros moderados de insuficiencia suprarrenal o de pérdida grave de sal.

d) Síndrome de Cushing.

Se produce a consecuencia de una hipersecreción de cortisol suprarrenal y de andrógenos en muchos casos. Esto conllevará a una hiperplasia suprarrenal difusa inducida por ACTH.

Si la secreción de ACTH inadecuada es hipofisaria se denominaría "enfermedad de Cushing", la cual tendrá su origen en los microadenomas hipofisarios, con existencia poco frecuente de macroadenomas.

En general se distinguen dos clases en esta patología: el síndrome dependiente de ACTH y el independiente de ACTH o autónomo suprarrenal. Existe una tercera clase que será aquel en el que se administra al enfermo un exceso de glucocorticoides o ACTH, siendo claro el diagnóstico.

El diagnóstico se efectuará mediante la determinación del cortisol en orina, su supresibilidad con dexametasona y la pérdida del ritmo circadiano del cortisol, debiendo efectuarse un diagnóstico diferencial. Además, se determinará la ACTH.

e) Tumores de la médula suprarrenal.

A partir del sistema simpático y suprarrenal pueden desarrollarse diferentes tumores, dependiendo del tipo de células considerado: neuroblastos (neuroblastoma), células ganglionares simpáticas (ganglioneuroblastomas y ganglioneuronas) y células cromafines (feocromocitomas suprarrenales o extrasuprarrenales).

La mayor parte de los tumores secretan noradrenalina y adrenalina. La secreción aumentada de adrenalina indica un origen suprarrenal, aunque sin excluir el extraadrenal, aunque en estos últimos predomina la producción de noradrenalina.

Los feocromocitomas con secreción fundamental de noradrenalina se asocian a una hipertensión sostenida, mientras que si predomina la adrenalina suelen manifestarse con hipotensión, taquicardia e hipermetabolismo. La excreción urinaria aumentada de dopamina y ácido homovanílico suele indicar malignidad tumoral.

En ocasiones, estos tumores pueden secretar otro tipo de hormonas, además de catecolaminas, como: serotonina, ACTH, somatostatina, hormona estimulante de melanocitos, encefalinas, calcitonina, gastrina, etc.

Entre las principales alteraciones están el hipermetabolismo, elevación del hematocrito (por hipervolemia y aumento de actividad eritropoyética), hiperglucemia (por disminución de secreción de insulina, aumento de glucogenólisis hepática e inhibición en el uso periférico de glucosa), aumento de los valores de ácidos grasos libres (aumento de lipólisis) e hipercalcemia (por aumento de liberación de PTH).

Entre las principales determinaciones de laboratorio que se aconsejan están:

- Estudio de la orina de 24 horas, acidificada, en la que se valorará la eliminación de ácido vanililmandélico (positivos valores superior a 11 mg/24 horas), metanefrinas totales (valores positivos superiores a 1.8 mg/24 horas) o catecolaminas libres (valores patológicos superiores a 150 µg/24 horas).
- Sangre, con determinación de catecolaminas plasmáticas, siendo positivos aquellos valores superiores a 950 pg/ml.
- Cromogranina A. Determinación realizada también en la sangre.

f) Neuroblastoma y ganglioneuroma.

El neuroblastoma puede tener un origen ganglionar o medular suprarrenal, siendo éstos los que presentan un peor pronóstico, con más frecuencia en la infancia. Tienen gran poder metastático, pudiendo aparecer una regresión espontánea. Existe un aumento en la producción de noradrenalina y dopamina, siendo característico el incremento en la eliminación urinaria de dopamina y ácido homovalínico. Suele acompañarse de una falta de hipertensión arterial y de concentraciones urinarias normales de noradrenalina.

El ganglioneuroma se presenta en niños y adultos, derivándose de los ganglios simpáticos y localizándose en el mediastino posterior, preferentemente.

Su evolución es benigna, con cuadros similares a los manifestados en los feocromocitomas extrasuprarrenales (hipertensión suprarrenal).