

## TÍTULO:

### REGULACIÓN HORMONAL DE LA EXCRECIÓN DE SODIO.

**Autores:**

Julen Ocharan-Corcuera

María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong

**Centro:**

CENTRO: ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO. BILBAO. ESPAÑA.

IMSS Hospital Regional 2. CDMX.

**Dirección:**

Julen Ocharan-Corcuera

Correo electrónico: [julenocharan@yahoo.es](mailto:julenocharan@yahoo.es)



**Resumen:**

Se examinaron los principios básicos que intervienen en dos vías muy separadas: la osmorregulación, que mantiene la concentración plasmática de sodio al afectar la excreción de agua, a través de ADH y la regulación volumétrica, la cual mantiene la perfusión tisular al afectar la excreción de sodio mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona y las hormonas natriuréticas. Con excepción del volumen circulante eficaz disminuido (que estimula la ADH a expensas de la osmolalidad), estas vías hormonales no se superponen.



## **REGULACIÓN HORMONAL DE LA EXCRECIÓN DE SODIO.**

Como se lista en la tabla 1, los factores involucrados en la regulación de la excreción de sodio son diferentes a los implicados en la excreción de agua. La única área importante de superposición es el estímulo hipovolémico a la liberación de ADH y sed.

La presencia de múltiples receptores para el control hormonal de la excreción de sodio ilustra una diferencia importante entre la regulación del volumen y la de la osmolalidad. Mantener la concentración puede lograrse con frecuencia mediante solo sensor (como los osmorreceptores hipotalámicos), debido a que todos los tejidos están perfundidos por la misma sangre arterial. En comparación, puede haber variabilidad marcada en la perfusión regional, que requiere la presencia de sensores de volumen locales. Un ejemplo simple es cambiar de la posición sedente a ponerse de pie que, por gravedad, provoca hiperperfusión de las extremidades inferiores (y acumulación de líquido en estas) e hipoperfusión del cerebro. En este subsecuente de la actividad simpática ayuda a preservar la perfusión cerebral al mantener la presión arterial sistémica.

### **Definición de volumen circulante eficaz.**

Antes de explicar las hormonas principales que afectan la excreción de sodio, es importante definir qué se regula. El volumen circulante eficaz es un parámetro inmensurable que se refiere a la porción del líquido extracelular que se encuentra en el sistema arterial, por lo que perfunde los tejidos con eficacia. Así, aun cuando un hombre de 70 kg tiene cerca de 42 L de agua, en realidad < 1L (alrededor de 700 mL) perfunde los tejidos a través del extremo arterial.



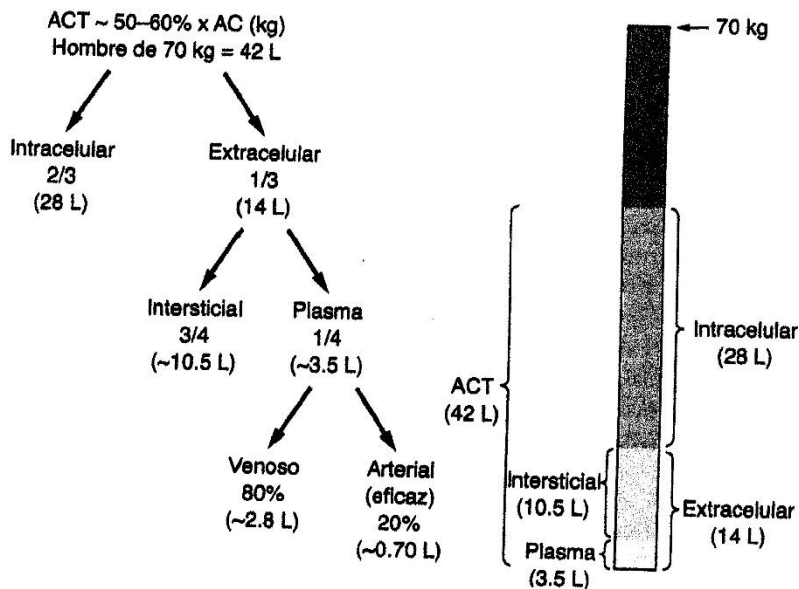


Figura 1.

En la figura 1 se muestra una explicación detallada sobre la distribución aproximada del agua (tanto en peso corporal porcentual como en volumen (litros)). El volumen circulante eficaz varía directamente con el volumen de líquido extracelular en individuos normales y se determina en gran medida por las reservas corporales totales de sodio, debido a que las sales de sodio son los principales solutos extracelulares que actúan para mantener el agua dentro del espacio extracelular. Como resultado, mantener el volumen circulante eficaz y regular el equilibrio de sodio (por alteraciones en la excreción urinaria de sodio) son funciones que se interrelacionan de manera estrecha. La carga de sodio tiende a producir expansión de volumen, mientras que la pérdida de sodio provoca depleción de volumen.

A pesar de que el volumen circulante eficaz varía con el volumen del líquido extracelular en individuos normales puede ser independiente del volumen de líquido extracelular del volumen plasmático o incluso del gasto cardíaco en diversos estados patológicos.



Tabla 1. Independencia potencial del volumen circulante eficaz de otros parámetros hemodinámicos – volumen de líquido extracelular, volumen plasmático y gasto cardiaco -.

	Volumen circulante eficaz	Volumen de líquido extracelular	Volumen plasmático	Gasto cardiaco
Hipovolemia debida a vómito	↓	↓	↓	↓
Insuficiencia cardiaca	↓	↑	↑	↓
Fistula arteriovenosa	Normal	↑	↑	↑
Cirrosis hepática grave	↓	↑	↑	Normal o ↑

Los pacientes con ICC, por ejemplo, tienen un volumen circulante eficaz disminuido (infrallenado del extremo arterial), debido a la disminución primaria del gasto cardiaco. Sin embargo, la activación consecuente de las hormonas retenedoras de sodio (en un intento por incrementar la perfusión hacia la normal) provoca la formación de edema y el aumento de los volúmenes plasmático y total de líquido extracelular. De este modo, estos parámetros pueden disociarse de la tasa de perfusión tisular.

En algunos casos, el volumen circulante eficaz también puede ser independiente del gasto cardiaco total. Además de una reducción del gasto cardiaco, la depleción de volumen eficaz también puede producirse por hipotensión inducida por un decremento de la resistencia vascular sistémica (vasodilatación periférica). En presencia de una fístula arteriovenosa de poca resistencia, por ejemplo, el gasto cardiaco aumenta de igual modo que el flujo a través de la fístula. No obstante, este fluido circula de modo ineficaz debido a que omite la



circulación capilar. Así, el paciente se encuentra normovolémico a pesar de la presencia de un gasto cardiaco sustancialmente elevado.

La disociación potencial entre volumen circulante eficaz y gasto cardiaco también puede ilustrarse por los cambios hemodinámicos observados en la cirrosis hepática avanzada y la ascitis (que se refiere a la acumulación de líquido en el peritoneo). El volumen del líquido extracelular se expande en esta alteración principalmente por ascitis, el volumen plasmático aumenta en parte por la acumulación de líquido en la circulación venosa esplácnica de circulación lenta (inducida por hipertensión portal) y es común que el gasto cardiaco aumente debido a múltiples fistulas arteriovenosas en todo el cuerpo, como los angiomas aracniformes en la piel.

Pese a todos estos signos de expansión de volumen, la mayor parte del exceso de líquido presenta ineficacia hemodinámica, y estos pacientes se comportan como si tuvieran depleción de volumen. La causa de la depleción de volumen circulante eficaz es una reducción de la resistencia vascular sistémica producto de la desviación de baja resistencia de las fístulas arteriovenosas y de la vasodilatación de la circulación esplácnica. La presencia de un decremento de la perfusión tisular eficaz se manifiesta en clínica por presión arterial relativamente baja, velocidad disminuida de la excreción urinaria de sodio (con frecuencia menor de 10 mEq/día en casos avanzados) e incremento progresivo de la secreción de las hormonas que se liberan de manera típica en respuesta a la hipovolemia: renina, noradrenalina y ADH. Es común que estos pacientes tengan hiponatremia debido al estímulo para la liberación de ADH por un decremento del volumen circulante eficaz.

Asumiendo que no hay un defecto en el manejo renal de sodio (con mayor frecuencia por el bloqueo del transporte tubular de sodio por diuréticos), una de las características clínicas principales de la depleción de volumen circulante eficaz por cualquier causa es la

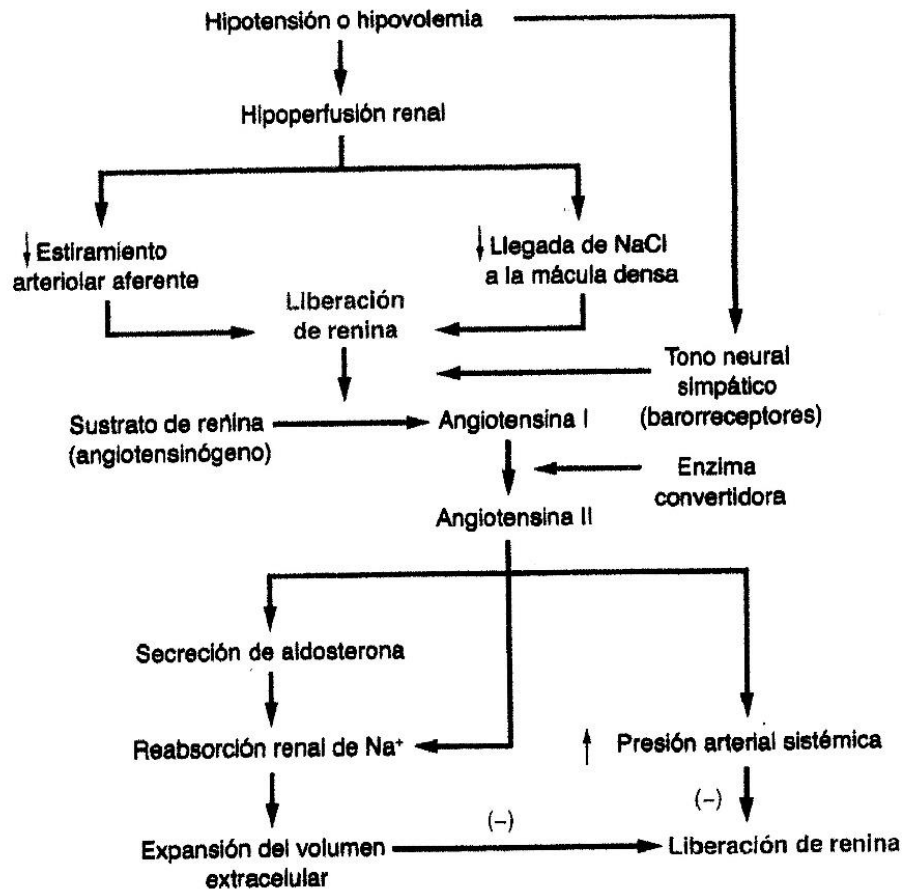


excreción disminuida de sodio, por lo común manifiesta por una concentración urinaria de sodio  $< 25$  mEq/L. En general, la ingesta de sodio en una dieta regular estadounidense es de 80 a 250 mEq/día (alrededor de 1.8 a 5.8 g/día). No obstante, la concentración urinaria de sodio es variable, debido a que también está determinada por la velocidad de ingesta y excreción de agua. La única circunstancia clínica común en la cual una tasa disminuida de excreción de sodio no refleja hipoperfusión sistémica es la isquemia renal selectiva. Esto ocurre con mayor frecuencia en caso de estenosis arterial renal bilateral, debida comúnmente a lesiones ateroscleróticas en pacientes de edad avanzada.

### **SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA.**

El sistema renina-angiotensina tiene un papel importante en la regulación de la presión arterial sistémica, la excreción urinaria de sodio y la hemodinámica renal. La renina es una enzima proteolítica secretada por células especializadas -las células yuxtaglomerulares- en la arteriola aferente de cada glomérulo. Además, pueden reclutarse más células proximales en la arteria interlobular para liberar renina cuando el estímulo se prolonga.





La renina inicia una secuencia de pasos que inicia con la segmentación de angiotensinógeno (sustrato de renina) en un decapeptido, angiotensina I. La angiotensina I se convierte en un octapéptido, la angiotensina II, en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Los estudios iniciales sugirieron que la renina liberada por los riñones actuaba sobre el angiotensinógeno producido en el hígado y la angiotensina I formada por esta reacción se convertía en angiotensina II principalmente en la circulación pulmonar, debido a que el pulmón presenta la mayor concentración de ECA.

Sin embargo, ahora es claro que la angiotensina II puede sintetizarse en diversos sitios, que incluyen los riñones, endotelio vascular, glándulas suprarrenales y cerebro. Dentro de los riñones, por ejemplo,





la angiotensina II generada localmente puede participar en la regulación de la tasa de filtración glomerular (TFG) y la excreción de sodio sin requerir la activación del sistema renina-angiotensina sistémico. La observación de que la concentración de angiotensina II en el capilar peritubular renal y el túbulo proximal es casi 1 000 veces mayor que la encontrada en la circulación sistémica es congruente con este local.

### **Acciones.**

La angiotensina II tiene dos efectos sistémicos principales, mediados por su unión a los receptores específicos de angiotensina II en la membrana celular. Ambas acciones, la vasoconstricción y la retención de sodio, tienden a revertir la hipovolemia o la hipotensión responsables habituales de la estimulación de la secreción de renina.

Primero, la angiotensina II produce vasoconstricción arteriolar, la cual aumenta la presión arterial sistémica. Esto representa una respuesta apropiada en sujetos hipovolémicos, pero puede contribuir al desarrollo de hipertensión si hay alguna anomalía en la regulación de renina. La importancia de la angiotensina II en la hipertensión en humanos puede ilustrarse por el decremento de la presión arterial que sigue con frecuencia a la administración de un inhibidor de ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina (BRA). Segundo, la angiotensina II provoca el reforzamiento de la reabsorción tubular renal de sodio, con lo que se expande el volumen del líquido extracelular. Por lo menos dos factores contribuye a esta respuesta: la estimulación directa del transporte en la región proximal del túbulo proximal por la angiotensina II y el aumento de la liberación de aldosterona, lo que provoca un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo colector. Debido a que la reabsorción de agua en el túbulo proximal sigue de modo pasivo la del sodio, la angiotensina II refuerza la reabsorción de ambos, sodio y agua. De esta manera, el volumen del líquido extracelular se expande, pero no hay cambios en la



concentración plasmática de sodio, cuya regulación está bajo la influencia de la ADH.

## **REGULACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR.**

La angiotensina II también es importante en la regulación de la TFG. La angiotensina II constriñe la arteriola eferente y, en menor grado, la aferente. La constricción eferente tiende a aumentar la presión intraglomerular, un cambio que incrementa la TFG. Esto reviste particular importancia cuando disminuye la presión de perfusión renal, como por cualquier causa de depleción de volumen. En este caso, el decremento de la presión de perfusión puede contrarrestarse por la constricción eferente, que provoca la conservación inicial de la presión intraglomerular y la TFG.

### **Control de la secreción de renina.**

El principal determinante de la secreción de renina en individuos normales es la ingesta de sal. Una ingesta de sal elevada expande el volumen del líquido extracelular y disminuye la liberación de renina; estos cambios se revierten con una ingesta de sal disminuida (o con la pérdida de líquido por cualquier sitio). Las alteraciones relacionadas con angiotensina II y aldosterona permiten la excreción de sodio con expansión de volumen o su retención con depleción de este.

El efecto neto para renina es que no hay un valor normal fijo para la actividad plasmática de renina ni para la concentración plasmática de angiotensina II o aldosterona. Las cifras observadas tienen que correlacionarse con el estado volumétrico del paciente, determinado en parte por la exploración física y la velocidad de excreción urinaria de sodio. La excreción de sodio en un sujeto normovolémico es casi igual a la ingesta, que varía de 80 a 250 mEq/día en una dieta estadounidense típica.



Estos cambios de volumen o presión que afectan la liberación y síntesis de renina se perciben en uno o más de tres sitios: la arteriola aferente, los barorreceptores cardiopulmonares y las células de la mácula densa en la región proximal del túbulo distal, según se explica a continuación:

#Los barorreceptores cardiopulmonares también se afectan por el decremento de la presión de perfusión, lo que provoca un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático. La estimulación consecuente de los receptores  $\beta_1$  en el aparato yuxtaglomerular causa una liberación reforzada de renina.

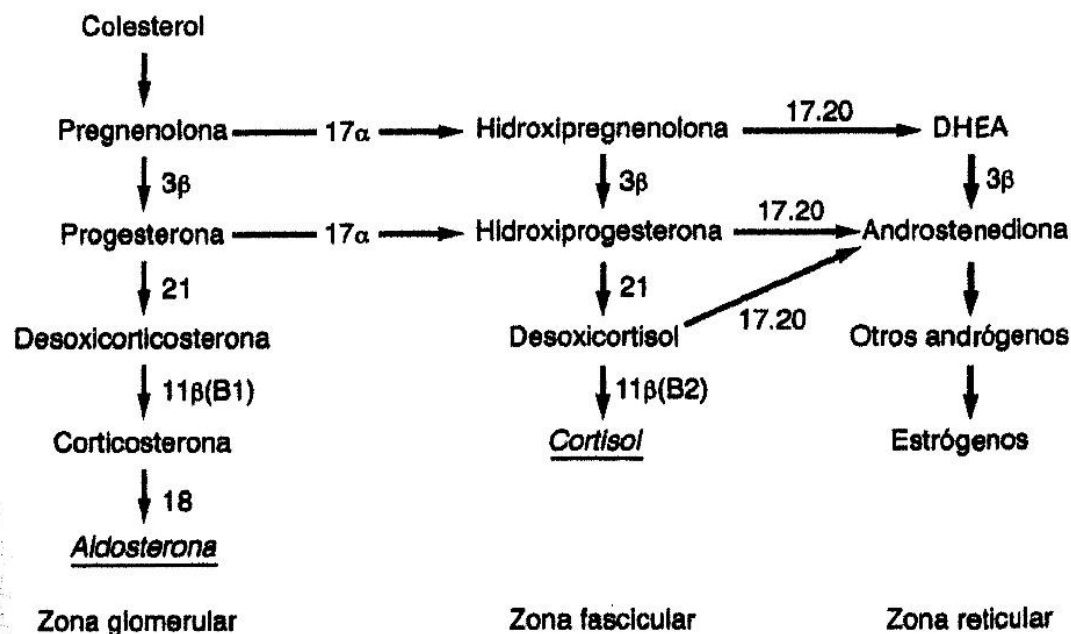
#Las células de la mácula densa, en comparación, responden a cambios en la llegada luminal de cloro. Como en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, la entrada de NaCl a estas células está mediada por un contrantransportador  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  en la membrana luminal. La actividad de este transportador está regulada principalmente por la concentración luminal de cloro. Con la expansión de volumen, por ejemplo, se entrega más NaCl y se reabsorbe en la mácula densa (debido a una reabsorción proximal disminuida), que provoca la supresión de la liberación de renina. El mecanismo por el cual la señal de cloro se traduce en alteraciones de la secreción de renina parece estar mediada por PGE2 y PGI2.

En numerosas condiciones clínicas, estos tres sitios actúan en concierto para regular la liberación de renina. Considérense las respuestas locales y sistémicas a la depleción de volumen, que inicialmente provocan una pequeña reducción de la presión arterial sistémica. Esto aminora el estiramiento arteriolar aferente y de los barorreceptores cardiopulmonares y también disminuye la entrega distal de cloro debido, en parte, a una reabsorción proximal reforzada. Cada uno de estos cambios promueve la secreción de renina.



## Aldosterona.

La aldosterona se sintetiza en la zona glomerular suprarrenal (la capa externa de la corteza suprarrenal), mientras que el cortisol y los andrógenos se producen en la zona fascicular (capa media) y reticular (capa interna) de la corteza, respectivamente. La zona glomerular está bien adaptada para la producción de aldosterona. Tiene poca concentración de 17 $\alpha$ -hidroxilasa, la enzima necesaria para la síntesis de cortisol y andrógenos.



De mayor importancia es que el paso final en la conversión de corticosterona en aldosterona, la oxidación de un grupo hidroxilo en la posición del carbono 18 para formar un aldehído, solo ocurre en la zona glomerular. Las enzimas que catalizan esta reacción, conocidas como aldosterona sintasas, se suprimen en condiciones normales en la zona fascicular. Esta supresión es importante debido a que previene la regulación inadecuada de la secreción de aldosterona por ACTH.



Una forma rara de hiperaldoosteronismo familiar que provoca hipertensión sensible a glucocorticoides provoca que la producción de aldosterona sensible a la ACTH ocurra en la zona fascicular. La 11 $\beta$ -hidroxilasa tiene dos isoformas: una en la vía de cortisol ( $\beta$ 2) y otra en la de aldosterona ( $\beta$ 1). La mutación en pacientes con aldosteronismo compensador de glucocorticoides (ACG) es la fusión del promotor de 11 $\beta$ -hidrolasa de la isoforma de cortisol ( $\beta$ 2) en la secuencia codificadora de la isoforma  $\beta$ 1 en vía de aldosterona. Esto provoca la activación de aldosterona sintasa dependiente de la ACTH, que provoca cifras elevadas de productos bioquímicos finales únicos, 18-oxocortisol y 18-hidroxicortisol, ambos con actividad mineralocorticoide similar a aldosterona.

### **Acciones.**

Los efectos principales de la aldosterona ocurren en la región distal de la nefrona, el sitio en el cual se determina la composición final de la orina. Como con otras hormonas esteroideas, la aldosterona actúa al difundir hacia la célula tubular y luego al unirse a un receptor citosólico específico. El complejo hormona-receptor migra al núcleo, donde interactúa con sitios específicos en la cromatina nuclear para reforzar la transcripción del ARN mensajero y ARN ribosomal. A su vez, esto se traduce en la síntesis de nuevas proteínas, que incluyen el canal de sodio en la membrana apical, el cual media los efectos fisiológicos de la aldosterona. El tiempo requerido para que ocurran estos procesos comprende el periodo latente de 90 min antes de que se afecte la excreción de electrolitos.

El sitio primario de acción de la aldosterona es en las células principales en el conducto colector cortical, donde estimula la reabsorción de NaCl y la secreción de potasio. Estos cambios en el transporte tubular se inducen por una mayor cantidad de canales de sodio y potasio en la membrana luminal y por una mayor probabilidad de que los canales estén abiertos. También se refuerza la actividad de



$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  en la membrana basolateral. Por ejemplo, el cambio de estado bajo a elevado de aldosterona puede aumentar la cantidad de canales abiertos de sodio por célula de  $< 100$  a casi 3 000. El incremento de la permeabilidad luminal a sodio inducido por aldosterona promueve la difusión pasiva de sodio hacia la célula tubular, este sodio regresa a la circulación sistémica por la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ . El movimiento de sodio catiónico a través de su canal es electrogénico, ya que la pérdida de sodio catiónico por el lumen crea una diferencia de potencial negativa en el lumen.

La electroneutralidad se mantiene en este caso gracias a la reabsorción pasiva de cloro a través de la vía paracelular entre las células o a la secreción celular de potasio hacia el lumen. Este efecto en el manejo del potasio tiene relevancia clínica porque la secreción de potasio por el conducto colector es el determinante principal de la excreción urinaria de potasio.

Además de su papel en el manejo de sodio y potasio, la aldosterona también puede afectar el manejo parcial de ácido al aumentar la actividad de las bombas secretoras de  $\text{H}^+\text{-ATPasa}$  en las células intercaladas en el conducto colector cortical.

### **Control de la secreción de aldosterona.**

La aldosterona tiene un papel importante en el equilibrio de volumen y potasio por sus efectos renales. Por lo tanto, es apropiado que la depleción de volumen (que actúa por medio de la angiotensina II) y el incremento de la concentración plasmática de potasio sean los estímulos primarios para la secreción de aldosterona. La angiotensina II y el potasio actúan en la zona glomerular al promover la conversión de colesterol en pregnenolona y, más importante, la conversión de corticosterona en aldosterona.

El estímulo volumétrico para la secreción de aldosterona está mediado principalmente por el sistema renina-angiotensina. En individuos



normales, la liberación tanto de renina como de aldosterona aumentan con una dieta con bajo contenido de sal y disminuyen con una rica en sal. Estos cambios contribuyen a mantener el equilibrio de sodio. Con la restricción de sal, por ejemplo, los incrementos de renina, angiotensina II y aldosterona refuerzan la reabsorción de sodio en el conducto proximal y el colector, con lo que minimizan la excreción adicional de sodio.

El efecto estimulador de potasio provoca un incremento lineal de la concentración plasmática de potasio  $> 3.5$  mEq/L, con incrementos tan pequeños de la concentración plasmática de potasio de 0.1 a 0.2 mEq/L, lo que eleva la liberación de aldosterona. El aumento consecuente de la excreción de potasio regresa la concentración plasmática de potasio hacia la normal.

Pese a que el potasio actúa de manera directa en las glándulas suprarrenales, el incremento consecuente de la secreción de aldosterona puede mediarse parcialmente por un sistema renina-angiotensina local intrasuprarrenal. En células aisladas de la zona glomerular; por ejemplo, el aumento de la concentración extracelular de potasio aumenta la liberación de renina. Inclusive la elevación relacionada con la liberación de aldosterona en este caso se altera por la presencia de un inhibidor de ECA que reduce la generación local de angiotensina II.

### **Mantenimiento del equilibrio de sodio y potasio.**

Debido a que la aldosterona tiene un efecto simultáneo en el manejo de sodio y potasio, puede esperarse que la regulación de la excreción de sodio interfiera con la de potasio. Sin embargo, esta respuesta maladaptativa potencial no ocurre puesto que la secreción de potasio también se afecta en gran medida por la entrega de sodio y agua al sitio secretor distal. De este modo, el hiperaldosteronismo inducido por la depleción de volumen también se relaciona con la llegada distal



disminuida, debida en parte a la reabsorción proximal reforzada. Estos dos efectos tienden a equilibrarse y la secreción de potasio permanece relativamente constante. Estas respuestas se revierten por la expansión de volumen: la aldosterona reducida se contrarresta por el aumento de la entrega distal.

## **PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR.**

El péptido natriurético auricular (PNA) se libera por las células miocárdicas en las aurículas y en la insuficiencia cardiaca, también por los ventrículos. Circula principalmente como un polipéptido de 28 aminoácidos. La mayoría de sus acciones está mediada por su unión a receptores específicos en la membrana celular de las células blanco. El dominio interno de estos receptores tiene actividad de guanilato ciclasa, la cual provoca la formación del segundo mensajero guanosín monofosfato cíclico (GMF).

### **Acciones**

El PNA tiene dos acciones principales que pueden contribuir a la regulación volumétrica: es un vasodilatación directo que disminuye la presión arterial sistémica e incrementa la excreción urinaria de sodio y agua. El efecto natriurético puede estar mediado por el aumento de la TFG (debido a la vasodilatación arteriolar aferente combinada y la vasoconstricción arteriolar eferente) y por una reducción de la reabsorción tubular de sodio. El conducto colector medular interno es el sitio de acción tubular mejor documentado. El PNA actúa en este segmento al cerrar directamente los canales de sodio en la membrana luminal a través de los cuales entra el sodio luminal a la célula. El PNA también puede disminuir indirectamente el transporte de sodio en este sitio al suprimir la liberación de renina por el riñón y de aldosterona por la glándula suprarrenal.

Los papeles relativos de filtración aumentada y reabsorción disminuida en la natriuresis inducida por el PNA son inciertos. El decremento de la





reabsorción de sodio en el conducto colector puede ser la respuesta inicial, debido a que la concentración de la hormona requerida para lograr este efecto es significativamente menor que aquella para afectar la hemodinámica glomerular. El incremento de la TFG puede contribuir a la natriuresis con una expansión de volumen más marcada y cifras mayores de PNA.

### **Control de la secreción de péptido natriurético auricular.**

Pese a los múltiples sitios donde el PNA puede afectar la excreción de sodio y su liberación apropiada en respuesta a cambios volumétricos aún es incierto. Por ejemplo, la infusión de PNA en humanos normales por lo general solo induce diuresis modesta.

La vasodilatación y reducción subsecuente de la presión de perfusión renal y sistémica inducida por PNA puede ser responsable de su actividad natriurética en apariencia limitada. Es posible que la hipotensión actúe al disminuir la cantidad de sodio entregado al sitio sensible al PNA en el conducto colector medular interno. Un ejemplo clínico de este fenómeno puede ocurrir en la ICC, una alteración en que el gasto cardiaco y la perfusión renal están disminuidos. Estos pacientes tienen cifras elevadas de PNA, pero retienen sodio con avidez.

La importancia de reducir la presión de perfusión renal en el efecto natriurético de PNA se ha demostrado en experimentos con ratones transgénicos a los que se les ha administrado un gen de PNA adicional. Estos animales tienen un incremento de 10 veces las cifras plasmáticas de PNA, un equilibrio normal de sodio y una presión arterial menor que los animales de control. No obstante, si la presión arterial aumenta por expansión de volumen, el efecto natriurético de PNA se desenmascara, lo que provoca un incremento marcado de la excreción de sodio. De modo similar, la resistencia aparente al PNA en



la ICC puede revertirse en grado sumo en animales al restaurar la perfusión renal a lo normal.

### **OTRAS HORMONAS PARECIDAS AL PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR.**

Es posible que el papel fisiológico principal del PNA se encuentre en la hemodinámica circulatoria y que otras hormonas parecidas a aquel sean reguladores más importantes de la excreción de sodio. Por ejemplo, se ha identificado otra hormona parecida al PNA (PNA más cuatro aminoácidos N-terminales adicionales) en la orina humana, denominada urodilatina. Se ha demostrado que las células distales de la nefrona secretan una prohormona PNA que podría ser la precursora de la urodilatina. La excreción de urodilatina aumenta en respuesta apropiada a la expansión de volumen y puede contribuir a la natriuresis consecuente al unirse a los receptores renales de PNA con la misma actividad que el PNA. Sin embargo, se desconoce el mecanismo mediante el cual se regula la producción de urodilatina y es posible que los receptores que controlan la secreción de PNA también regulen la secreción de péptidos parecidos al PNA en los riñones.

El péptido natriurético central (PNC) es una hormona natriurética adicional moderadamente homóloga al PNA. Al inicio se identificó en el cerebro, pero también se encuentra en el corazón, en particular en los ventrículos, no en las aurículas. La concentración circulante de PNC es <20% que la de PNA en individuos normales, pero puede ser igual o exceder aquella de PNA en pacientes con ICC. Las cifras de PNC están disponibles de modo habitual y aumentan en pacientes con ICC. Empero, los valores de PNC también se incrementan en otras condiciones clínicas y la insuficiencia renal limita su sensibilidad.

El péptido natriurético tipo C (CNP) tiene una estructura similar a la de otros péptidos natriuréticos. Activa el GMP cíclico por medio de un



receptor distinto de PNA y PNC. Las células endoteliales vasculares y los riñones producen CNP. En los estudios iniciales se sugirió que la función principal de este último podía involucrar la regulación del flujo sanguíneo local. Sin embargo, la tasa de excreción urinaria (pero no la concentración plasmática de CNP) aumenta en la ICC, lo que da paso a la posibilidad de un papel paracrino o autocrino en la excreción de sodio.

### **NATRIURESIS POR PRESIÓN.**

Una característica de “respaldo” del sistema regulador de volumen que puede compensar una anomalía en el control humoral de la excreción de Na<sup>+</sup> es el fenómeno de natriuresis por presión. En individuos normales, un ligero incremento de presión arterial tiene como resultado un aumento relativamente grande de la excreción urinaria de Na<sup>+</sup> y agua. En contraste con los demás mediadores del transporte tubular de Na<sup>+</sup>, este fenómeno de natriuresis por presión no requiere mecanismos sensores con mediación neural o humoral, debido a que los cambios volumétricos afectan de manera directa el gasto cardíaco y por lo tanto la presión arterial sistémica. Los mecanismos que median estos eventos se desconocen, pero pueden involucrar las prostaglandinas y el óxido nítrico.

La importancia potencial de la natriuresis por presión puede ilustrar, se por el fenómeno de escape de aldosterona. Cuando se administra aldosterona y una dieta rica en sal a animales y a humanos, al inicio, estos retienen sodio que provoca expansión de volumen y aumento leve de la presión arterial; también ocurre hipopotasemia debido a la estimulación de la secreción de potasio. Sin embargo, en unos cuantos días hay natriuresis espontánea que disminuye el volumen plasmático hacia la normal. Después, la ingesta y excreción de sodio permanecen iguales, aunque la hipertensión leve y la hipopotasemia persisten.



Se ha considerado el PNA y la natriuresis por presión contribuyen a esta respuesta al disminuir la reabsorción tubular en sitios distintos al conductor colector cortical sensible a aldosterona. Para evaluar por vía experimental el efecto de la natriuresis por presión, se colocó una pinza alrededor de la aorta suprarrenal para evitar que el incremento de la presión sistémica se transmitiera a los riñones (día 0). Como se muestra en la figura 2, ahora no hay un fenómeno de escape ya que la excreción de sodio permanece baja.

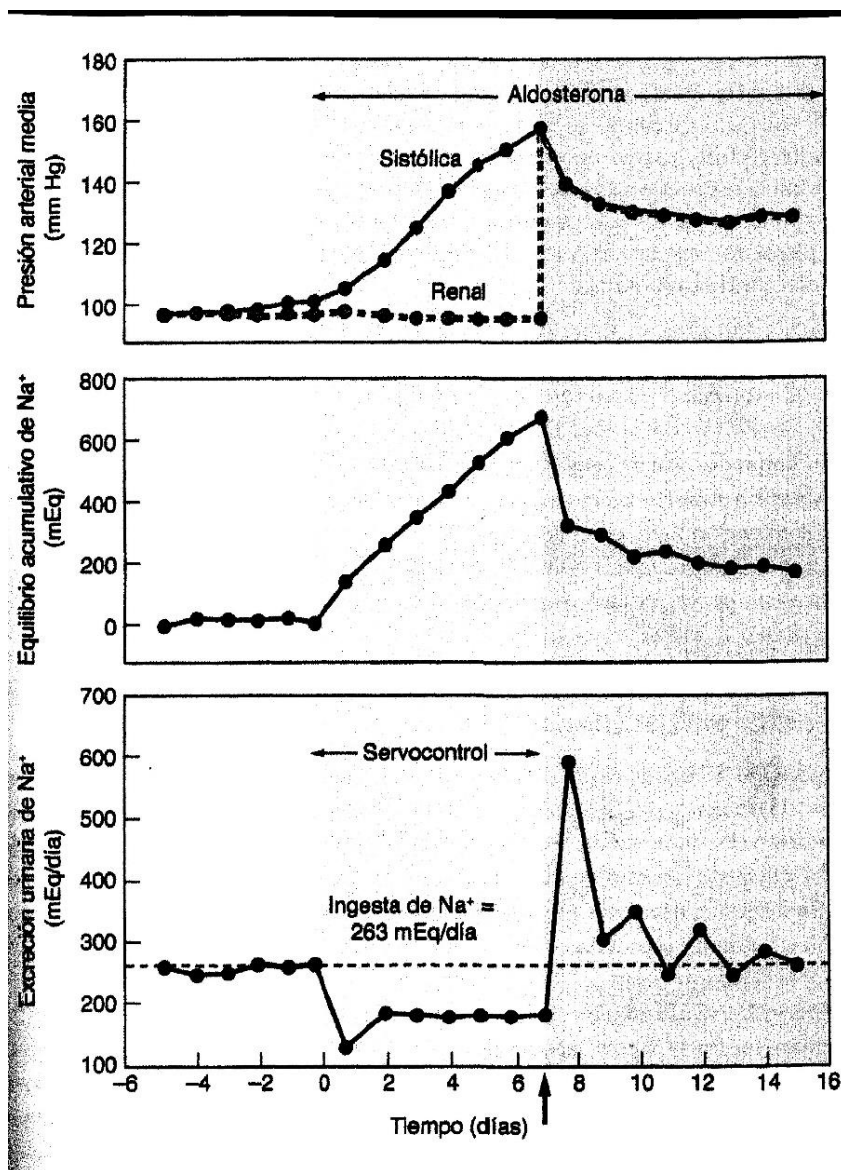


Figura 2. Efecto de la administración de aldosterona y una dieta rica en sodio en la presión arterial media, equilibrio acumulativo de sodio y excreción urinaria de sodio en perros cuya presión de perfusión renal se mantuvo constante al inicio (días 0 a 7; mediante una pinza aórtica suprarrenal (servocontrol). En este caso, la administración de aldosterona provocó un decremento persistente de la excreción de sodio, lo que produjo retención progresiva de sodio e hipertensión. Cuando se liberó la pinza el día 7, el incremento de la presión sistémica se transmitió a los riñones y dio paso a diuresis espontánea, una reducción del grado de retención de sodio y una hipertensión mucho menos grave.

La retención de sodio continua en este caso provoca una expansión de volumen plasmático siempre creciente (evidenciada por el equilibrio positivo de sodio) e hipertensión.

No obstante, cuando se liberó la pinza el día 7, la presión de perfusión renal aumentó y pudo ocurrir el escape de aldosterona. El nuevo estado estacionario en el cual la ingesta y excreción de sodio fueron iguales de nuevo en los días 10 a 14 es similar al observado en perros a los cuales se administró aldosterona pero no la pinza aórtica: hipertensión leve sin edema debido a que se retuvo solo una pequeña cantidad de sodio.



**Bibliografía:**

- 1.-Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med.* 2017; 282: 284-97.
- 2.- De Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med.* 1982; 72: 339-53.
- 3.- 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.* 1973; 52: 3212-9.
- 4.- Gonzalez-Campoy JM, Romero JC, Knox FG. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids: role of ANF and intrarenal hormone systems. *Kidney Int.* 1989; 35: 767-76.
- 5.- Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, et al. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone escape. *Hypertension.* 1984; 6: 1183-1192.
- 6.- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell.* 2001; 104: 545-56.
- 7.- Rabelink TJ, Koomans HA, Hené RJ, et al. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int.* 1990; 38: 942-7.
- 8.- Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders.* 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
- 9.- Sagnella GA, Markandu ND, Buckley MG, et al. Hormonal responses to gradual changes in dietary sodium intake in human. *Am J Physiol.* 1989; 256: R1171-5.
- 10.- Theilig F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implications in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015; 308: F1047-55.
- 11.- Yang T, Xu C. Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: an update. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 1040-9.

