



INSTITUTO DE ESPAÑA

EL RIÑÓN COMO PRINCIPAL REGULADOR DE LA HOMEOSTASIS DEL MEDIO INTERNO

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO
Dr. D. José Antonio Milán Martín

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO
DE NÚMERO

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. Pedro Sánchez Guijo

PALABRAS FINALES

Excmo. Sr. Prof. Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández
Presidente de la Real Academia de Medicina de Sevilla

REAL ACADEMIA DE MEDICINA
Y CIRUGÍA DE SEVILLA



Sevilla, 21 de noviembre de 2021

EL RIÑÓN COMO PRINCIPAL REGULADOR DE LA HOMEOSTASIS DEL MEDIO INTERNO

Discurso de recepción del Académico Electo

Dr. D. José Antonio Milán Martín

AÑO 2021

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.

DERECHOS RESERVADOS © 2021

Edita: Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla

Imprime: Gráficas San Antonio, S.L. Santas Patronas, 24 - 41001 SEVILLA

Teléfono: 954 22 27 47

e-mail: grsanantonio@gmail.com

Impreso en España – Printed in Spain

A mi esposa, quien durante más de cincuenta años me ha proporcionado las condiciones ideales para mi desarrollo profesional.

A mis hijos

A la memoria de mis padres

Salt and Water

“In the beginning the abundance of the sea
Led to profligacy
The ascent through the brackish maters of the estuary
To the salt-poor lakes and ponds
Made immense demands
Upon the glands
Salt must be saved, water is free

In the never-ending struggle for security
Mans chiefest enemy,
According to the bard of Stratford on the Avon,
The banks were climbed and life established on dry land
Making the incredible demand
Upon another gland
That water, too, be saved”.

(“Salt and Water” by M. B. Strauss. Welt, L. G., Clinical Disorders of Hydration and Acid-Base Equilibrium. Little, Brown and Company, Boston, 2nd ed., 1959).

Maurice B. Strauss, M. D. 1904-1974

La Sal y el Agua

“Al principio la abundancia del mar
Condujo al despilfarro
El ascenso por los terrenos salobres del estuario
A los lagos y estanques pobres en sal
Hizo inmensas demandas
Sobre las glándulas
La sal debe guardarse, el agua es gratis

En la lucha interminable por la seguridad
El mayor enemigo del hombre,
Según el bardo de Stratford en el Avon
Se subieron las orillas y se estableció la vida en tierra firme
Haciendo la increíble demanda
Sobre otra glándula
Que el agua también se guarde”.

CONTENIDO E ÍNDICE

| | |
|--|-----|
| PRÓLOGO..... | 7 |
| 1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO | 9 |
| 2. INTRODUCCIÓN | |
| 2.1. Historia Reciente de la Nefrología | 11 |
| 2.2. Breve Recuerdo Anatómico de la Nefrona | 13 |
| 3. EL MEDIO INTERNO | |
| 3.1. Espacios líquidos Corporales | 20 |
| 3.2. Espacio Intersticial..... | 22 |
| 3.3. Sistema Linfático | 24 |
| 4. ÓRGANOS Y SISTEMAS QUE INTERVIENEN EN LA REGULACIÓN DEL MEDIO INTERNO..... | 30 |
| 5. RIÑÓN Y MEDIO INTERNO | 35 |
| 6. HOMEOSTASIS DEL AGUA (HOMEOSTASIS OSMÓTICA..... | 37 |
| 6.1. Papel del Cerebro..... | 40 |
| 6.2. Papel del Riñón..... | 45 |
| 7. HOMEOSTASIS DEL SODIO | 51 |
| 7.1. Regulación de la Homeostasis del Líquido Extracelular | 51 |
| 7.1.1. Mecanismos Homeostáticos Aferentes (Sensores)..... | 52 |
| 7.1.2. Mecanismos Homeostáticos Eferentes (Efectores)..... | 55 |
| 7.2. Papel del Riñón en la Homeostasis del Sodio | 58 |
| 7.2.1. Reabsorción de Sodio a lo largo de la Nefrona | 60 |
| 8. PROYECCIÓN CLÍNICA..... | 66 |
| 8.1. Alteraciones del Equilibrio del Agua..... | 68 |
| 8.1.1. Trastornos Hiponatremicos..... | 69 |
| 8.1.2. Trastornos Hipernatremicos..... | 75 |
| 8.2. Alteraciones del Equilibrio del Sodio..... | 77 |
| 8.2.1. Contracción del Volumen de Líquido Extracelular | 78 |
| 8.2.2. Expansión del Volumen de Líquido Extracelular | 82 |
| 9. DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO HIDROSALINO | 87 |
| 10. EPÍLOGO | 93 |
| 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 96 |
| DISCURSO DE CONTESTACIÓN..... | 111 |
| PALABRAS FINALES..... | 127 |

**Excelentísimo Señor Presidente,
Dignísimas Autoridades y Representaciones,
Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos de Número,
Señores Académicos Correspondientes,
Querida Familia,
Queridos compañeros y amigos,
Señoras y Señores,**

En primer lugar, quiero agradecer a los Ilustrísimos Sres. Dres. D. Pedro Sánchez Guijo, D. Carlos Infantes Alcón y D. Juan Sabaté Díaz, que hayan tenido la deferencia de presentar mi candidatura para la plaza de Académico Numerario de la Especialidad de Nefrología.

Desde mi nombramiento como académico correspondiente en diciembre de 2013, me he sentido en esta Real Corporación como en mi propia casa. Jamás hubiera imaginado que algún día podría formar parte de la nómina de esta tricentenaria Academia de Medicina, la más antigua de Europa y al mismo tiempo la más moderna, tras la incorporación de nuevas especialidades médicas como la Nefrología.

Un especial agradecimiento a la Sección II de Medicina por solicitar la creación de una plaza de académico de la especialidad de Nefrología, a la actual Junta Rectora por haberla aprobado, y al pleno por aceptarla. Soy consciente del privilegio que supone para mí, así como del reconocimiento para la Especialidad de Nefrología de estar representada en esta Real Academia, y también de la gran responsabilidad que asumo desde este momento al ser el primer ocupante de esta plaza de Académico Numerario.

También agradezco a los ilustrísimos Sres. Académicos que han creído en mí, por su amistad y su apoyo incondicional.

Un profundo agradecimiento a mi querido maestro y amigo, el Prof. D. Pedro Sánchez Guijo por haber aceptado pronunciar el Discurso de Contestación en nombre de esta Real Academia. Tuve el privilegio de ser alumno de D. Pedro cuando era estudiante de Medicina en la Cátedra de Patología y Clínica Médicas que dirigía el Profesor León Castro, y al que he tenido la fortuna de reencontrar en esta Academia y así reforzar nuestra amistad.

A mi familia, en especial a mi mujer, Ana, sin cuya ayuda no habría podido llegar a vivir este día memorable, ya que durante más de cincuenta años me ha proporcionado las condiciones ideales para realizar mi trabajo y desarrollarme profesionalmente, así como a mis hijos José Antonio, Jesús, Javier y Ana.

A la memoria de mis padres que, con gran esfuerzo, sentaron las bases para que hiciese lo que mas me gustaba, llegar a ser médico, y que se hubieran sentido muy orgullosos de verme aquí hoy.

A todos los médicos a los que he tenido la oportunidad de conocer a lo largo de mi vida profesional, a los nefrólogos andaluces, especialmente a mis compañeros del Servicio de Nefrología del hospital Virgen Macarena, personal de Enfermería, Auxiliares de Clínica, Celadores, Administrativos, de Mantenimiento, y un largo etcétera. A los pacientes que he tenido el privilegio de estudiar y tratar. A mis amigos presentes y ausentes.

De todos ellos he aprendido parte de lo mucho que me queda por aprender.

1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO

Las alteraciones en la composición y en el volumen de los líquidos corporales, aunque se conocen desde hace mucho tiempo, siguen siendo muy actuales ya que son uno de los problemas más frecuentes e importantes en la clínica, especialmente en la mayor parte de los enfermos graves hospitalizados.

Para comprender y tratar estos trastornos es necesario recordar los compartimentos líquidos del cuerpo que, como sabemos, son el compartimento intracelular y el compartimento extracelular (este a su vez sub-dividido en compartimento intersticial y compartimento vascular), así como los desplazamientos de los líquidos entre los distintos compartimentos, teniendo en cuenta las diferencias que hay en el intercambio de líquidos y solutos entre el intersticio y las membranas celulares, y entre el intersticio y las membranas capilares.

Igualmente es necesario recordar el papel que juega el espacio intersticial, que alberga la mayor parte del volumen de líquido intersticial y que constituye el medio en donde viven todas las células de nuestro cuerpo y donde realizan todas sus funciones. El intersticio está formado por el tejido conectivo laxo, que es parte integral de todos los órganos y proporciona el entorno fluido y estructural que rodea a las células y a los vasos sanguíneos. Recientes descubrimientos han dado luz sobre el intersticio y su papel regulador del medio interno.

El otro actor fundamental en la regulación homeostática del medio interno es el riñón, que será el tema central de esta revisión.

Diversos factores como la deshidratación, la ingesta excesiva de agua (potomanía, ciertas dietas), la administración de líquidos por vía intravenosa, las pérdidas de grandes cantidades de líquido por vía digestiva (como vómitos y diarreas), por el sudor (como en el ejercicio físico intenso), o por los riñones (como en las diabetes insípidas), pueden hacer que los volúmenes de los líquidos intra y extracelulares cambien profundamente.

Es por todo lo expuesto por lo que voy a presentar los últimos avances en el conocimiento referentes al intersticio y al riñón en la regulación del medio interno, con especial dedicación a la homeostasis del agua y del sodio, desde el limitado punto de vista de un médico esencialmente clínico.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Historia Reciente de la Nefrología

El Dr. Robert Shapter, en el prefacio al tomo VI de la colección CIBA de Ilustraciones Médicas de 1973, dedicado a “Riñones, Uréteres y Vejiga Urinaria”, magistralmente ilustrado por el Dr. Frank Netter, decía “Es difícil comprender como un órgano como el riñón haya permanecido tan poco comprendido hasta recientemente, mientras que otros órganos no tan vitales hayan ocupado un céntrico lugar en la medicina y la biología...la naturaleza dinámica de este importante órgano como es la capacidad de adaptarse constantemente a los cambios ácido-base solo ha sido reconocida desde hace relativamente poco tiempo. La palabra nefrólogo no figuraba en la mayoría de los diccionarios médicos a mediados del siglo XX” (1).

Hasta el final de la II Guerra Mundial la especialidad de Nefrología se trataba esencialmente de una actividad académica poco desarrollada y carente de una base científica fuerte y una expresión clínica significativa. El principal interés estaba en la fisiología renal manifestada como una descripción estática de la bioquímica de la sangre y de la orina y de la enfermedad renal estudiada por la microscopía de luz. Eran casi desconocidos los mecanismos reguladores del volumen y la composición de los líquidos corporales, así como la patogenia de la mayor parte de las enfermedades renales; los métodos diagnósticos eran extremadamente simples y solían estar limitados a un examen de orina y a una radiografía simple de abdomen, y el tratamiento consistía en la administración de agua y una solución salina. El nefrólogo no poseía el conocimiento fisiológico ni los medios terapéuticos necesarios para un cuidado médico adecuado.

Tras la II Guerra Mundial, la aplicación a la medicina de técnicas cuantitativas físico-químicas hizo que la Nefrología alcanzase una enorme base científica, transformándose en una disciplina científica de gran sofisticación. Los primeros avances comenzaron en el campo de la fisiología renal. Las técnicas de aclaramiento permitieron la exploración de las funciones reguladoras globales del riñón. La introducción de la microperfusión, la perfusión de túbulos renales aislados y el examen de las características del transporte de las células tubulares independientes facilitaron la individualización

de los segmentos tubulares renales y las funciones de la nefrona y su regulación por hormonas intrínsecas y extrínsecas, así como por alteraciones hemodinámicas, y el riñón dejó de ser un enigma.

La aplicación de la biopsia renal, la microscopía electrónica y especialmente las técnicas y principios de la inmunología, transformaron el estudio de la enfermedad renal en una disciplina científica sobre cuya base podía elaborarse la patogenia de la enfermedad y establecerse un tratamiento adecuado.

El avance de la Nefrología trajo consigo una enorme expansión del conocimiento de la fisiología y de la fisiopatología de la enfermedad renal, así como de la participación del riñón en otros mecanismos reguladores. El riñón se relacionó claramente con el control de la presión arterial normal y con la patogenia de la hipertensión. Funcionaba como un complejo órgano endocrino, por un lado estaba influido por hormonas circulantes y, por otro, producía una serie de agentes hormonales que actuaban localmente o en sitios tan distantes como el esqueleto, la médula ósea y los vasos sanguíneos.

La Nefrología pasó de ser una actividad interesada en el balance de la sal y el agua y la descripción anecdótica de la enfermedad renal, a una disciplina científica desarrollada que abarca un amplio campo conceptual y un mejor conocimiento del control homeostático de los líquidos corporales, de la patogenia de la enfermedad renal y de la regulación de una gran variedad de funciones corporales a través de secreciones hormonales. El mejor conocimiento de la función y la enfermedad renal ha representado un gran avance en el desarrollo de esta especialidad.

La fisiología renal nos proporciona una base para la regulación normal del metabolismo del agua y de la sal, algo esencial en esta disciplina donde la teoría fisiológica es fundamental para diagnosticar un deterioro de la función. El análisis de la función renal normal nos aporta la base para una amplia consideración de las alteraciones fisiológicas, tales como los trastornos del equilibrio ácido-base, los trastornos electrolíticos y tubulares renales, lo que permite adentrarse en el estudio de los trastornos comunes a una amplia variedad de procesos patológicos (2).

Antes de entrar en profundidad en el tema que nos ocupa, es necesario hacer una breve incursión en la estructura anatómica de la nefrona, verdadera unidad funcional del riñón.

2.2. Breve Recuerdo Anatómico de la Nefrona

El riñón es un órgano de estructura compleja adaptada a varias funciones biológicas esenciales. Es uno de los órganos con más diferenciación en el cuerpo, ya que tiene casi 30 tipos distintos de células que modulan diversos procesos fisiológicos complejos, como la regulación de la presión arterial y de la hemodinámica intraglomerular, el transporte de solutos y agua, el equilibrio ácido-base, la eliminación de metabolitos de fármacos y funciones endocrinas. La anatomía renal contiene, a niveles macro y microscópico, organizaciones morfológicas altamente diferenciadas que han sido estudiadas con diversas técnicas, desde reconstrucciones vasculares con moldes plásticos, hasta microscopía electrónica en sus distintas variedades. Por ello es difícil desglosar detalladamente los distintos componentes de su anatomía en esta breve descripción.

La unidad funcional es la Nefrona (Figura 1). El riñón humano promedio está compuesto por aproximadamente 1 millón de nefronas individuales en funcionamiento (aunque existe una variabilidad considerable) cada una de las cuales contiene un glomérulo o unidad de filtrado (3).

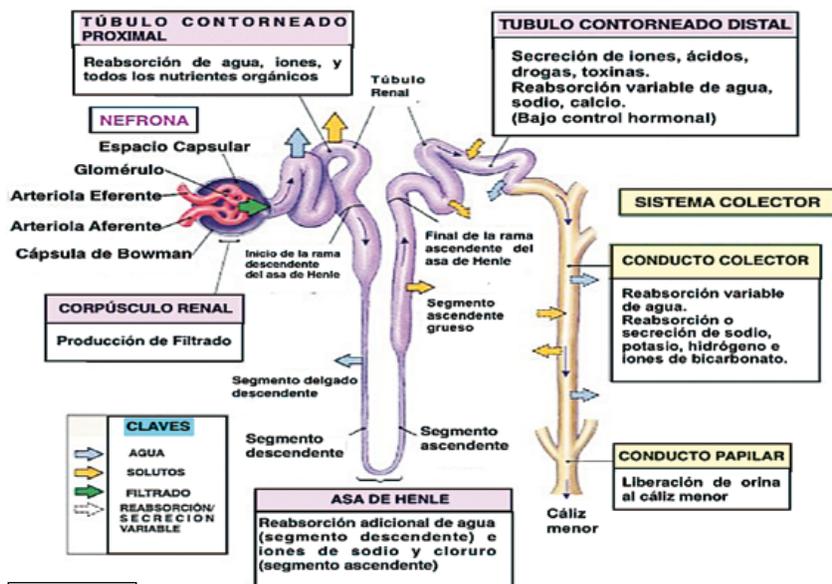


Figura 1

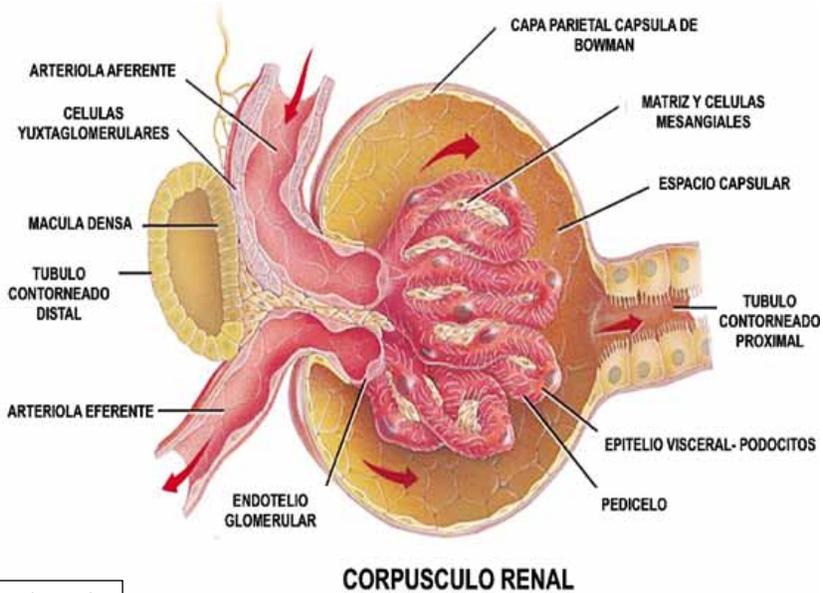
El Glomérulo

La unidad de filtración del riñón es el glomérulo (Figura 2), un haz especializado de capilares que se encuentran en una posición única entre dos vasos de resistencia. Estos capilares están contenidos dentro de la cápsula de Bowman y son los únicos lechos capilares en el cuerpo que no están rodeados de tejido intersticial. Todos los componentes principales del filtro en sí son únicos en comparación con las estructuras relacionadas en otros lechos capilares. La primera capa del filtro glomerular es un endotelio fenestrado, caracterizado por la presencia de fenestras individuales del orden de 70 a 100 nm. de diámetro. Estas células cubren la parte luminal del capilar y permiten la filtración. La segunda capa del filtro, la membrana basal glomerular (MBG), es una malla compleja de proteínas extracelulares, que incluyen colágeno de tipo IV, lamininas, fibronectinas y proteoglicanos. La capa distal del filtro glomerular está compuesta por las células epiteliales viscerales o podocitos. Estas notables células ayudan a crear el diafragma de la hendidura de filtración y sirven de soporte para ayudar a mantener la integridad de las asas capilares independientes. Un tercer tipo de células, las células mesangiales, también contribuye a la integridad del penacho glomerular y a la naturaleza dinámica de la filtración. En conjunto, esta elegante estructura permite la formación del filtrado glomerular primario que ingresa en un espacio delimitado por las células epiteliales viscerales y parietales antes de la modificación durante el tránsito a través del túbulo renal (4).

La tasa de filtración glomerular (TFG) para todo el organismo es la suma de las tasas de filtración individuales de aproximadamente 2 millones de glomérulos entre los dos riñones. Puede haber diferencias significativas en el tamaño y las tasas de filtración de glomérulos individuales en diferentes regiones del riñón. Por ejemplo, las nefronas yuxtamedulares suelen tener un volumen intraglomerular mayor en comparación con las nefronas superficiales (5).

La distribución del flujo sanguíneo intrarrenal varía en situaciones fisiológicas y patológicas y esto también puede afectar la TFG total para el organismo (6,7). De hecho, el flujo sanguíneo medular parece ser mayor durante una diuresis de agua y se reduce en el contexto de la antidiuresis, y también parece estar mejor

conservado en la hipoperfusión renal (8). El movimiento transcapsular del agua a través de los capilares glomerulares está controlado por las mismas fuerzas de Starling que controlan el movimiento del fluido a través de todos los lechos capilares (9).



La filtración glomerular se produce porque hay un desequilibrio entre el gradiente de presión hidráulica transcapsular medio, que favorece la filtración, y la presión oncótica transcapsular media, que se opone a la filtración. El gradiente de presión neta resultante integrado en todo el filtrado de la red capilar glomerular es la presión neta media de ultrafiltración.

Autorregulación renal.

Una característica importante de la circulación glomerular es la autorregulación, por la cual la tasa de flujo plasmático glomerular, la presión hidráulica transcapsular media y la tasa de filtración glomerular se mantienen constantes en un amplio rango de presiones de la arteria renal (10).

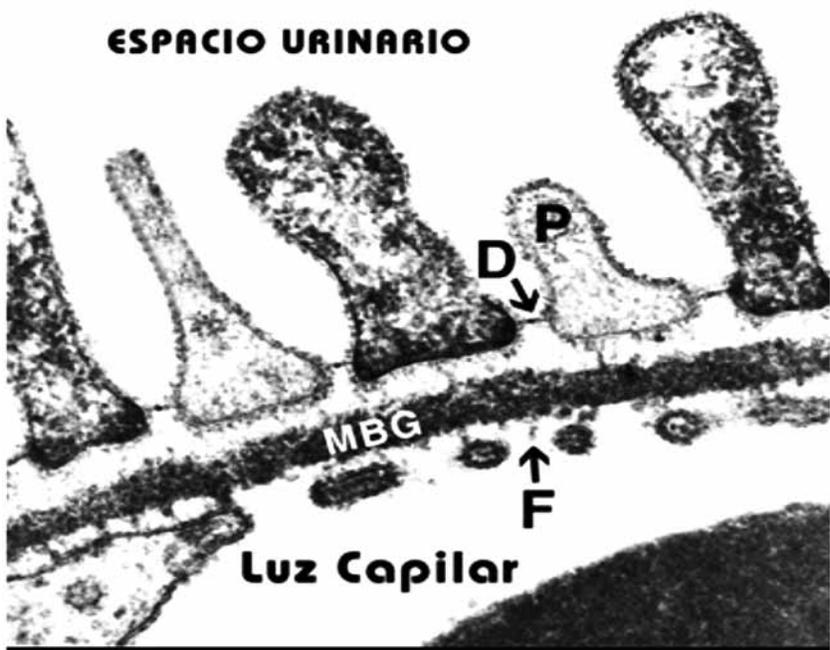
El filtro glomerular es una barrera de carga y tamaño. El movimiento de moléculas aniónicas y el movimiento de moléculas

grandes a través del filtro está relativamente restringido. La importancia de los tres componentes básicos de la pared capilar para la carga normal y la selectividad de tamaño, es evidente por el hecho de que la interrupción de cualquiera de estos tres componentes conduce a estados de enfermedad proteinúrica (11).

Componentes celulares y moleculares del filtro glomerular. (Figura 3)

Endotelio.

El endotelio glomerular representa la primera capa en la barrera de filtración glomerular y está en contacto directo con la sangre. Aunque el origen de estas células se ha debatido durante algún tiempo, estudios recientes de rastreo han demostrado que pueden derivarse del linaje de células estromales (12).



P = Podocito
D = Diafragma de Hendidura
F = Fenestraciones
MBG = Membrana Basal Glomerular

Figura 3

A medida que avanza el desarrollo glomerular, las células endoteliales se aplanan progresivamente y desarrollan fenestraciones (dos características críticas para el mantenimiento de la función glomerular), lo que permite un alto flujo de agua y pequeños solutos. El endotelio está cubierto por un glucocalix (una capa enriquecida en carbohidratos que recubre el exterior de estas células) que probablemente restringe el paso de grandes macromoléculas. Los estudios en humanos se han visto limitados por el conocimiento incompleto de los componentes y funciones de glucocalix y por la necesidad de métodos especializados de fijación y tinción para una visualización adecuada (13).

Membrana Basal Glomerular (MBG).

La MBG es la segunda capa en la barrera de filtración glomerular y está formada por la fusión de las membranas basales de las células endoteliales y epiteliales que forman el corpúsculo glomerular. Morfológicamente, la MBG contiene una capa interna densa llamada lámina densa, flanqueada por las láminas más delgadas, rara interna y rara externa. Esta morfología, así como la función de la MBG, se altera en presencia de mutaciones del colágeno tipo IV, principal componente de la MBG. Todavía hay preguntas sin respuesta con respecto a la naturaleza compleja de este filtro, y a cómo permite velocidades tan altas de flujo de agua mientras restringe el flujo de moléculas grandes y, sin embargo, siga siendo funcional y no se obstruya. Una hipótesis reciente sugiere que el filtro glomerular, y la MBG en particular, actúa más como un gel que como un filtro simple, ya que las propiedades selectivas de tamaño del filtro glomerular están determinadas por las propiedades de permeación y difusión de la MBG (14).

Podocitos y Diafragma de Hendidura.

La célula epitelial glomerular, o podocito, ha sido el foco de una gran cantidad de investigaciones recientes. Estas células, que se derivan del mesénquima metanefrico, forman el componente externo del filtro glomerular y son únicas tanto morfológica como funcionalmente. Las extensiones largas e intrincadas, o procesos primarios, conducen a procesos secundarios o pies, que forman una estructura compleja inter-digitante con los procesos de los pies de los podocitos adyacentes, denominado diafragma de hendidura (15).

Túbulos Renales

La estructura tubular está constituida por una lámina basal recubierta en su interior por una sola capa de células cuya forma, tamaño y características varían a lo largo del trayecto tubular. El túbulo se compone de varios segmentos: proximal, asa de Henle y distal. El túbulo proximal nace en el polo urinario y tiene una primera porción tortuosa situada íntegramente en la región cortical (túbulo contorneado proximal) seguida de una segunda porción recta que desciende hacia la región medular (segmento grueso descendente). Las células del epitelio tubular proximal son cuboides y se caracterizan por las abundantes microvellosidades de la membrana celular en contacto con la luz tubular, lo que confiere a este segmento una gran superficie para el transporte de sustancias capaces de ser reabsorbidas.

El asa de Henle está constituido por un segmento delgado descendente y un segmento delgado ascendente, ambos provistos de un epitelio aplanado. Las nefronas superficiales tienen un asa de Henle de corto recorrido, mientras que en las nefronas yuxtamedulares dicho asa es largo y profundiza en la médula casi hasta alcanzar la papila renal. Esta disposición particular reviste un importante papel en el mecanismo multiplicador en contracorriente.

El túbulo distal se compone a su vez de tres partes: una ascendente (segmento grueso ascendente), la mácula densa y una porción tortuosa situada íntegramente en la región cortical (túbulo contorneado distal). Este último drena su contenido en el túbulo colector, estructura tubular que recoge la orina procedente de varias nefronas y desemboca en la papila renal. El túbulo colector, cuyo epitelio se compone de dos tipos de células (células claras y células oscuras o intercalares), desempeña un papel decisivo en los mecanismos de concentración y dilución de la orina.

La mácula densa es una especialización celular formada por algunas células del segmento grueso ascendente del asa de Henle y del túbulo contorneado distal de la nefrona en contacto con el polo vascular glomerular. Las células de la mácula densa son elementos sensores (osmorreceptores) que detectan cambios en la composición del fluido tubular (osmolaridad) a nivel del túbulo distal y transmiten señales a los elementos vasculares del glomérulo.

Los túbulos renales están compuestos de epitelios muy diferenciados cuya morfología y funciones varían de manera impresionante a lo largo de la nefrona. Las células que recubren los distintos segmentos tubulares constituyen capas únicas que se conectan entre sí por efecto de una región especializada en las membranas laterales adyacentes, denominadas de unión estrecha. Éstas constituyen una barrera oclusiva que separa la luz del túbulo de los espacios intersticiales que lo circundan, y también divide la membrana celular para constituir dominios discretos: la membrana apical, que se encuentra bordeando la luz del túbulo, y la membrana basolateral, que está frente al intersticio. Esta regionalización permite que las células ubiquen a sus proteínas de membrana y a sus lípidos de manera asimétrica. Por efecto de esta característica, se dice que las células del epitelio renal están polarizadas. La asignación asimétrica de proteínas de membrana y en particular aquellas que median los procesos de transporte, constituye la maquinaria estructural para el desplazamiento direccional de líquido y solutos por parte de la nefrona.

3. EL MEDIO INTERNO

3.1. Espacios Líquidos Corporales

Alrededor del 60% del peso corporal humano adulto es agua y está distribuida en varios espacios: el intracelular, que es el de mayor volumen y representa el 40% del peso, y el extracelular que representa el 20% del peso, y que, a su vez, se compone del espacio intersticial (15%) y el intravascular (5%). Otros espacios líquidos son las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica (en situaciones de normalidad son espacios virtuales), el tejido conectivo denso, el hueso, las sinovias articulares y el líquido cefalorraquídeo. (Figura 4).

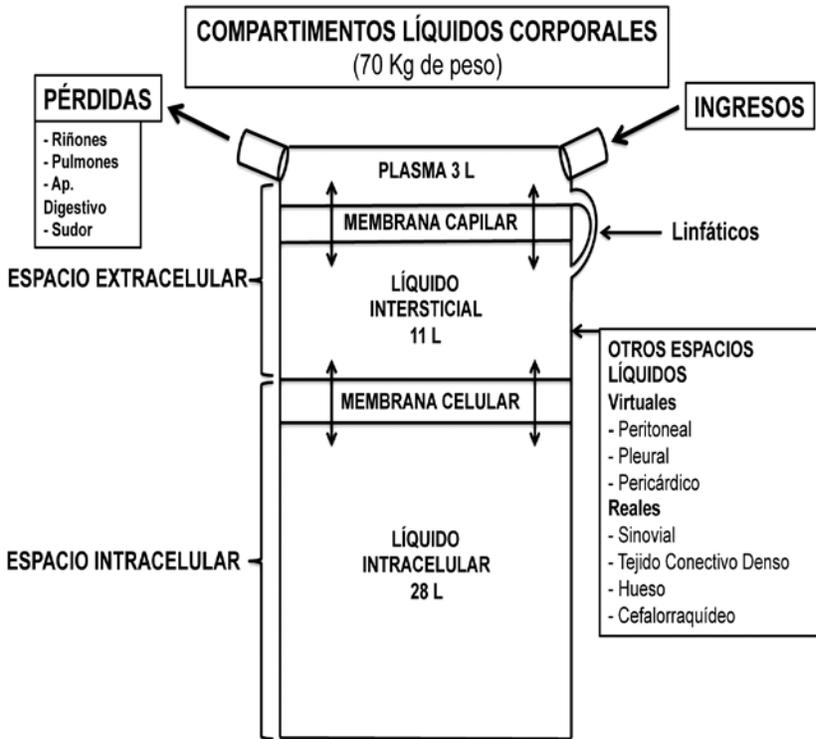


Figura 4

La composición iónica de los espacios intracelular y extracelular es distinta, como se puede ver en la siguiente tabla (Tabla 1)

Composición Iónica del Líquido Extracelular y del Líquido Intracelular

| | Plasma (mEq/L) | Líquido Intracelular (mEq/L) |
|-------------------------------|----------------|------------------------------|
| <i>Cationes</i> | | |
| K ⁺ | 4 | 140 |
| Na ⁺ | 143 | 12 |
| Ca ⁺⁺ (ionizado) | 2 | 0,001 |
| Mg ⁺⁺ | 1 | 38 |
| Total Cationes | 150 mEq/L | 190 mEq/L |
| <i>Aniones</i> | | |
| Cl ⁻ | 104 | 4 |
| HCO ₃ ⁻ | 24 | 12 |
| Fosfatos | 2 | 40 |
| Proteínas | 14 | 50 |
| Otros | 6 | 84 |
| Total de Aniones | 150 mEq/L | 190 mEq/l |

Tabla 1

El líquido extracelular está en constante movimiento a lo largo del cuerpo. Es transportado rápidamente en la sangre circulante y mezclado posteriormente entre la sangre y los líquidos tisulares mediante difusión a través de las paredes capilares. A medida que la sangre circula por los capilares se produce un intercambio continuo de líquido extracelular entre la porción de plasma de la sangre y el líquido intersticial que ocupa los espacios intercelulares, mediante un proceso de difusión provocado por el movimiento cinético de las moléculas tanto del plasma como del líquido intersticial. Es decir, el líquido y las moléculas disueltas están moviéndose continuamente en todas direcciones en el interior del propio líquido y también a través de los poros y de los espacios tisulares. De este modo, el líquido extracelular de cualquier zona del cuerpo, tanto el del plasma como el de los espacios intersticiales, se encuentra en un proceso de mezcla continuo, manteniendo así una homogeneidad casi completa a lo largo del cuerpo.

En el líquido extracelular se encuentran los iones y nutrientes que necesitan las células para mantener la vida celular. Por lo tanto, todas las células viven esencialmente en el mismo medio, el líquido

extracelular, razón por la cual a este líquido se le denomina medio interno del cuerpo o milieu intérieur, término introducido en el siglo XIX por el filósofo francés Claude Bernard (16).

Las células, a través de sus membranas y por reglas distintas a las que regulan el intersticio y los capilares, son capaces de vivir, crecer y desarrollar sus funciones especiales en tanto dispongan de las concentraciones correctas de oxígeno, glucosa, de los diferentes iones, aminoácidos, sustancias grasas y otros constituyentes en el medio interno.

3.2. Espacio Intersticial

Como he dicho, ese medio interno está en el espacio intersticial, el tejido conectivo laxo que es parte integral de todos los órganos y alberga la mayor parte del volumen de líquido intersticial, proporcionando el entorno fluido y estructural que rodea a los vasos sanguíneos y a las células.

La visión tradicional que se tiene sobre el control del volumen de líquido intersticial es que se regula dentro de límites estrechos y actúa como un espacio de almacenamiento para el líquido filtrado a través de la pared capilar (17).

En la actualidad, esta visión tradicional está siendo reevaluada a la luz de nuevas investigaciones que muestran que el intersticio juega un papel activo en la regulación del volumen y del contenido intersticial. La visión pasiva sostiene que los cambios en el volumen y la presión intersticiales son el resultado de influencias externas al intersticio, es decir, presión microvascular, permeabilidad microvascular o presión osmótica coloide plasmática. Sin embargo, ahora sabemos que la relación generalmente predecible entre el volumen intersticial y la presión intersticial puede cambiar marcadamente y que estos episodios de transición pueden ocurrir en minutos. Por otro lado, investigaciones recientes han revelado que el espacio intersticial juega un papel activo, además del riñón, en la regulación del equilibrio de la sal y del agua en el cuerpo, incluida la presión arterial (18).

Por lo general, un órgano consta de células parenquimatosas, sistema circulatorio (incluido el sistema linfático) y tejidos conectivos

laxos que constituyen el marco en el que está “incrustado” el sistema circulatorio. Aunque los tejidos conectivos laxos son similares en todos los órganos, existen claras diferencias en la composición y la cantidad relativa de los diferentes constituyentes entre los tejidos. Algunas condiciones patológicas como la inflamación crónica o un cáncer pueden alterar la composición y función del sistema circulatorio y el tejido conectivo laxo dentro de un órgano.

En general, la matriz extracelular de los tejidos conectivos laxos consta de cuatro componentes principales (Figura 5):

1. La red de colágeno fibroso que crea el “andamiaje” que organiza la estructura tridimensional en la que están “incrustados” los vasos sanguíneos del órgano y que forma un andamio para las membranas basales al que se adhieren las células parenquimatosas.
2. El sistema fibroso de microfibrillas-elastina (19).
3. La sustancia fundamental formada a partir de proteoglicanos, compuesta de glicosaminoglicanos unidos covalentemente a una proteína central y el glicosaminoglicano hialuronano libre. Los glicosaminoglicanos son polímeros de aminoazúcares no ramificados, que interactúan con los componentes fibrosos de la matriz extracelular, pero también pueden aparecer libremente y sin unirse en el líquido intersticial. La matriz extracelular proporciona la ruta de transporte de nutrientes y productos de desecho y determina las propiedades físicas de transporte del tejido (por ejemplo, conductividad hidráulica, compliance) (20).
4. El líquido intersticial, que es un ultrafiltrado de plasma con una concentración de proteínas total de aproximadamente 50 a 60% de la del plasma y con una composición de electrolitos similar a la del plasma. La composición del líquido intersticial con respecto a las proteínas del plasma es función del flujo de líquido a través del capilar, el tamaño y la carga de la molécula en cuestión, así como las propiedades de barrera de la pared capilar (21, 22).

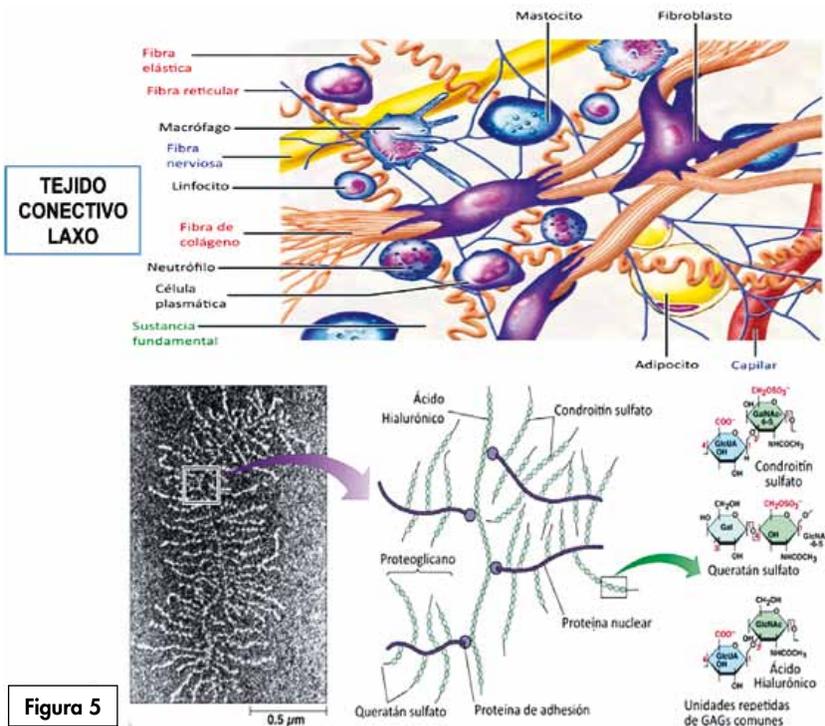


Figura 5

3.3. Sistema Linfático

El líquido intersticial se elimina mediante drenaje linfático y regreso a la circulación venosa. El sistema linfático es la estructura anatómica que transporta la linfa, que nace del exceso de líquido que sale de los capilares sanguíneos al espacio intersticial (Figura 6). El sistema linfático cumple varias funciones en el organismo:

- drena el líquido intersticial sobrante que se encuentra entre las células y lo devuelve a la sangre,
- transporta la mayor parte de las grasas que se absorben en el tubo digestivo, en forma de quilomicrones sintetizados en los enterocitos y también desde el espacio intersticial, y
- juega un papel fundamental en la respuesta inmunitaria, los linfocitos B y T, y los macrófagos presentes en los ganglios linfoides por los que circula la linfa, reconocen y eliminan sustancias extrañas y microorganismos patógenos potenciales (23).

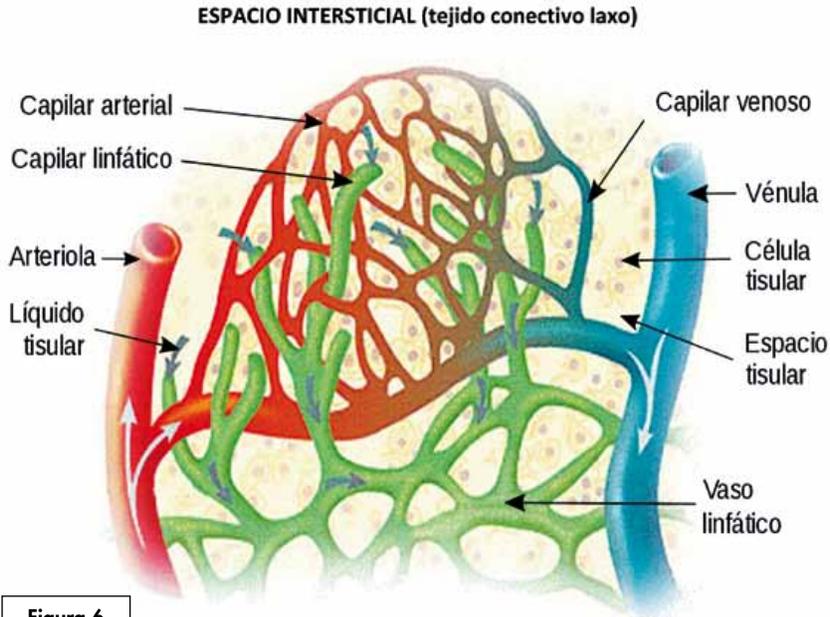


Figura 6

Incluso en el Sistema Nervioso Central (SNC), que clásicamente se ha considerado que era la única estructura del cuerpo humano que no contaba con sistema linfático al estar “protegido” por la barrera hematoencefálica (formada por células endoteliales estrechamente situadas a lo largo de la pared de la mayoría de los vasos capilares que irrigan el cerebro), se ha demostrado la existencia de un sistema linfático, denominado **Sistema Glinfático**, constituido por los espacios paravasculares arteriales y venosos, y linfáticos derales, y que constituye un autentico sistema de drenaje y limpieza del líquido intersticial del parénquima cerebral. La aquaporina 4 (AQP4), localizada en los pies de los astrocitos opuestos a los espacios paravasculares, juega un papel crucial en la eliminación de moléculas de desecho, tales como la proteína *beta*-amiloide o la *tau* (24, 25).

La descripción del sistema glinfático como mecanismo fundamental de limpieza del espacio intersticial del SNC, ha sido uno de los descubrimientos más destacados de la última década. Numerosas evidencias indican que este sistema juega un papel fundamental en la fisiopatología del envejecimiento, las principales

enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades autoinmunes desmielinizantes, la hidrocefalia a presión normal, la hipertensión intracraneal primaria, la migraña y en las secuelas de los traumatismos craneoencefálicos, ictus isquémicos o en la hemorragia subaracnoidea. La manipulación farmacológica de este sistema abre una vía prometedora para el tratamiento de muchas enfermedades del SNC (26,27).

El **Sistema Linfático** drena el líquido intersticial primero a través de los capilares linfáticos iniciales de extremo ciego ubicados dentro del espacio intersticial (28). Con diámetros de hasta 100 μm , estos capilares linfáticos son más grandes que los capilares sanguíneos y no contienen músculo liso mural. Este líquido, ahora llamado linfa, se transporta a vasos linfáticos colectores más grandes que contienen músculo liso y válvulas unidireccionales regularmente espaciadas. La linfa continúa fluyendo a través de vasos progresivamente más grandes, como el conducto torácico y el conducto linfático derecho, y luego desemboca en la circulación sanguínea en las grandes venas del cuello.

Los vasos linfáticos recolectores se contraen espontáneamente y son capaces de impulsar el flujo contra un gradiente de presión axial. Se ha demostrado que la actividad de bombeo de estos vasos linfáticos responde a estímulos mecánicos y a numerosos mediadores vasoactivos (29-32).

En respuesta al aumento de la presión luminal, estos linfáticos contráctiles aumentan la fuerza y la frecuencia de la contracción (29), mientras que, en respuesta al aumento del flujo luminal, se dilatan y disminuyen su frecuencia de contracción (31).

La presión venosa ejerce dos efectos opuestos sobre el flujo linfático. Primero, el aumento de la presión venosa conduce a aumentos secuenciales de la presión del fluido microvascular, filtración microvascular y presión intersticial, lo que mejora el flujo linfático. En segundo lugar, la hipertensión venosa sistémica puede reducir el flujo linfático al elevar la presión del flujo de salida linfático (33-35).

Los vasos linfáticos no solo responden de forma aguda a los cambios en el flujo y la presión linfáticos, sino que también se adaptan de forma crónica en respuesta a estímulos mecánicos. Los vasos expuestos a aumentos prolongados de la presión luminal

responden en unos pocos días aumentando la capacidad de bombeo (36). Esta adaptación conlleva el beneficio de promover el bombeo linfático activo en respuesta a una obstrucción corriente abajo o al aumento de la presión de salida. Por el contrario, un vaso expuesto a un alto flujo linfático debido a una mayor filtración microvascular responde convirtiéndose en una bomba más débil (37). Este también es un cambio beneficioso que aumentaría el flujo linfático pasivo en respuesta a la formación de edema y al aumento de la presión del líquido intersticial.

En los órganos ubicados en los espacios pleural, pericárdico y peritoneal, algo de líquido intersticial se filtra a través de la superficie serosa del órgano hacia el espacio líquido circundante y, luego, también es captado hacia el sistema linfático.

Todos estos flujos de líquido (filtración microvascular, flujo linfático y flujo trans-seroso) están significativamente influenciados por la presión del líquido intersticial (presión hidrostática). Un aumento de la presión del líquido intersticial conduce a una disminución de la filtración microvascular y a un aumento del flujo linfático y trans-seroso. Por lo tanto, es la interacción entre todos los factores que afectan a estos flujos (es decir, presión microvascular, contractilidad linfática, permeabilidad serosa, etc.) lo que determina la presión del fluido intersticial en situación normal (38, 39).

Los elementos estructurales del espacio intersticial, denominados colectivamente matriz extracelular, consisten principalmente en fibras de colágeno de tipo I y III, fibras elásticas, microfibrillas y glicosaminoglicanos. Los glicosaminoglicanos están sulfatados (heparina/heparán sulfato, condroitina/dermatán sulfato y queratán sulfato) y no sulfatados (hialuronano) (40, 41).

Los glicosaminoglicanos (GAG) sulfatados se unen covalentemente a una estructura proteica creando una macromolécula llamada proteoglicano. Estos GAG sulfatados tienen una carga negativa neta y, por lo tanto, son capaces de atraer y unir cationes, como los iones de sodio (40, 42).

Estos elementos estructurales intersticiales hacen distintas contribuciones mecánicas a la relación entre el volumen y la presión del líquido intersticial. Cuando los fibroblastos se cultivan *in vitro* en un gel de colágeno, los fibroblastos se adhieren a las fibras de

colágeno y, al ejercer tensión sobre esas uniones, reducen el volumen del gel (43). Esta compactación gel de fibroblastos es aumentada in vitro por el factor de crecimiento derivado de plaquetas e inhibida por los mediadores inflamatorios, IL-1 α , y PGE 2 (44-46).

Se observa un efecto comparable en la matriz extracelular del tejido conectivo laxo que se encuentra en todo el cuerpo, donde los fibroblastos se unen a múltiples fibras de colágeno a través de conexiones de integrina y compactan la matriz (47-50). Esta acción, en conjunto con la red de microfibrillas, actúa para reducir el volumen intersticial y aumentar la presión intersticial (51).

Por el contrario, los GAG, en particular el hialuronano, crean una presión de imbibición similar a una esponja que actúa expandiendo el volumen intersticial y disminuyendo la presión del líquido intersticial (51, 52).

La relación presión-volumen del fluido intersticial y la distensibilidad intersticial, es decir, la pendiente de la relación presión-volumen intersticial, reflejan en parte la interacción entre estas dos fuerzas mecánicas de contrapeso (17,38,51).

La presión normal del líquido intersticial en tejidos como la piel, el intestino y los pulmones es sub-atmosférica del orden de -1 a -4 mmHg; mientras que, en otros tejidos, incluidos el hígado, el riñón y el miocardio, normalmente es mayor que la presión atmosférica (17, 53-55).

Las moléculas de proteínas que se filtran desde la microvasculatura hacia el espacio intersticial son responsables de la presión osmótica coloide (POC) ejercida por el líquido intersticial. La concentración de proteína intersticial está determinada, en parte, por la permeabilidad proteica de los microvasos. Debido a la alta permeabilidad de los sinusoides hepáticos, la concentración de proteína intersticial en el hígado es muy similar a la del plasma (56), mientras que la baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica asegura una concentración de proteínas muy baja en el líquido cefalorraquídeo (57).

La concentración de proteína intersticial también se ve afectada por la tasa de filtración microvascular. Debido a la diferente permeabilidad de la barrera microvascular al agua y a las proteínas, un aumento en la tasa de filtración microvascular conduce a una

caída en la concentración de proteínas del filtrado, el líquido intersticial y la linfa, un fenómeno llamado lavado de proteínas (58, 59). De manera similar, una disminución en la tasa de filtración da como resultado un aumento de las concentraciones de proteínas linfáticas en el líquido intersticial (59, 60). Una vez que la proteína ha entrado en el espacio intersticial, es eliminada y devuelta a la circulación general solo por el sistema linfático.

La distensibilidad intersticial en un tejido dado no es constante, sino que es una función del volumen intersticial. El estado de distensibilidad normal de bajo volumen es relevante para comprender el papel del líquido intersticial en la hemorragia. En su artículo de 1896, Ernest Starling (9) comentó que ya era bien sabido que, en un corto período después de la hemorragia, la sangre «contiene menos hemoglobina y glóbulos sanguíneos y relativamente más plasma». Concluyó que este fenómeno se produce porque los vasos sanguíneos absorben líquido de los tejidos. Desde entonces, numerosos estudios han confirmado la existencia de este desplazamiento del líquido intersticial hacia el espacio vascular inducido por hemorragia que resulta de una caída de la presión hidrostática capilar, un proceso que ahora se denomina relleno transcapilar. Sin embargo, el llenado transcapilar es transitorio y dura aproximadamente 1 hora (61-64), y está limitado por una baja distensibilidad intersticial porque, a medida que el líquido se reabsorbe del espacio intersticial, la presión del líquido intersticial desciende. Además, la reabsorción de líquido intersticial en los microvasos revierte el efecto de lavado de proteínas y aumenta la concentración de proteína intersticial y la presión oncótica coloide. Los efectos combinados de la disminución de la presión del líquido intersticial y el aumento de la presión oncótica coloide intersticial previenen una mayor reabsorción de líquido (58).

4. ÓRGANOS Y SISTEMAS QUE INTERVIENEN EN LA REGULACIÓN DEL MEDIO INTERNO.

En esencia todos los órganos y tejidos del cuerpo desarrollan funciones que ayudan a regular el medio interno, y que resumo a continuación:

Sistema Circulatorio: el líquido extracelular es transportado por todo el cuerpo en dos etapas, la primera supone el movimiento de la sangre por el sistema circulatorio, y la segunda el movimiento del líquido entre los capilares sanguíneos, el líquido intersticial y las células.

Sistema Respiratorio: a través del espacio intersticial pulmonar, la sangre capta el oxígeno necesario para las células en los alveolos y elimina el dióxido de carbono.

Tracto Gastrointestinal: una gran cantidad de la sangre bombeada por el corazón atraviesa las paredes del tracto gastrointestinal, donde se absorben los alimentos ingeridos hacia el líquido intersticial, y los diferentes nutrientes disueltos como hidratos de carbono, aminoácidos y ácidos grasos.

Hígado y otros órganos: desarrollan fundamentalmente funciones metabólicas, ya que no todas las sustancias absorbidas en el tracto gastrointestinal pueden ser utilizadas por las células en la forma en que son absorbidas. El hígado modifica muchas de estas sustancias hacia formas más manejables, y otros tejidos del cuerpo como adipocitos, mucosa gastrointestinal, y glándulas endocrinas, ayudan a modificar las sustancias absorbidas o a almacenarlas hasta que sean necesarias.

Sistema Musculo-Esquelético: su función en este complejo sistema homeostático, es poder desplazarnos hacia el lugar y momento adecuado para obtener los alimentos necesarios para nutrirnos, así como proporcionarnos movilidad para protegernos frente a condiciones adversas que puedan amenazar nuestra vida.

RIÑÓN: adapta el medio interno a las necesidades del organismo mediante múltiples funciones, ya que:

1) Regula, junto al cerebro, la cantidad de agua. Aunque la mayoría de las células pueden regular internamente el volumen celular en respuesta al estrés osmolar, las neuronas están particularmente en riesgo debido a su compleja función celular y a la restricción de espacio dentro del cráneo. Por lo tanto, la regulación del equilibrio hídrico es

fundamental para la supervivencia, por lo que se regula en el cerebro y se completa en el riñón, como veremos en profundidad más adelante. A través de “osmorreceptores” neuronales especializados que detectan cambios en la osmolalidad plasmática, la liberación de vasopresina y la sed se titulan para lograr el equilibrio hídrico. El ajuste fino de la absorción de agua ocurre a lo largo del conducto colector renal, y depende de especiales modificaciones estructurales del epitelio tubular renal que le confieren una amplia variedad de permeabilidades al agua. Por lo tanto, la homeostasis del agua depende de un osmorreceptor funcional y sensible, vasopresina intacta y mecanismos de sed, y un túbulo renal que pueda responder a los comandos fuertemente orquestados que dictan la retención o excreción de agua.

2) Asegura una cierta proporción de aniones y de cationes, manteniendo el equilibrio electrolítico de los líquidos orgánicos. De este modo contribuye a una casi constante presión osmótica, lo que permite una distribución regular del agua dentro de las células, en el intersticio y en la sangre. El riñón juega un papel crítico en la regulación del equilibrio del sodio y, por tanto, en el mantenimiento del volumen normal de líquido extracelular. Respecto al potasio, el riñón desempeña su papel mediante la reabsorción de casi toda la carga de potasio filtrada en la nefrona proximal y la secreción variable en la nefrona distal.

En condiciones fisiológicas, el equilibrio corporal total de calcio, fosfato y magnesio se mantiene mediante ajustes finos de la excreción urinaria para igualar la ingesta neta. La regulación de la homeostasis de estos cationes multivalentes, depende de la acción de las llamadas “hormonas calciotropas” (Figura 7): la hormona paratiroidea (PTH), la 1,25 vitamina D o calcitriol (CTR), las fosfatoninas (como el Factor de Crecimiento Fibroblástico - FGF23) y la calcitonina (CT), que actúan fundamentalmente en el intestino, en el hueso y en el riñón (65). El riñón juega un papel central en la homeostasis de estos iones. La absorción gastrointestinal se equilibra con la excreción renal. Cuando las reservas corporales de estos iones disminuyen significativamente, la absorción gastrointestinal, la resorción ósea y la reabsorción tubular renal aumentan para normalizar sus niveles. La regulación renal de estos iones ocurre a través de la filtración glomerular y la reabsorción y/o secreción tubular y, por lo tanto, el riñón es un determinante importante de la concentración de estos iones en plasma.

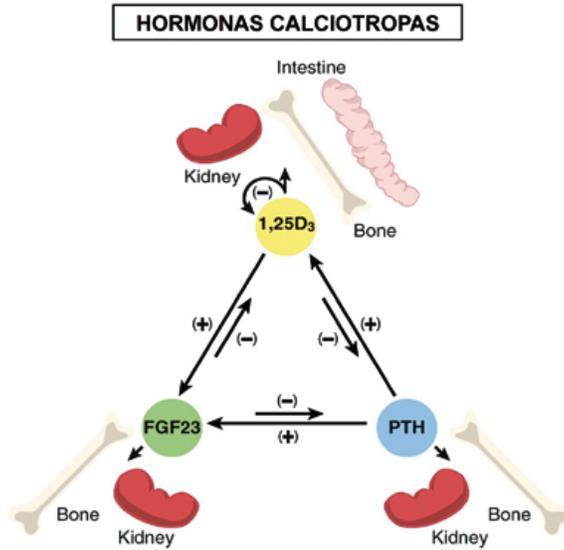


Figura 7

Pike JW et al. JBMR Plus 5: e10433, 2021

3) Contribuye, junto al pulmón, al mantenimiento del equilibrio ácido básico del organismo. La homeostasis ácido-base es crítica para la fisiología y la salud normales, por ello el pH plasmático y la concentración de bicarbonato son variables controladas homeostáticamente. Aunque el valor del pH plasmático está controlado por mecanismos respiratorios y renales, el bicarbonato plasmático depende principalmente de factores renales que controlan la reabsorción tubular del bicarbonato filtrado y la excreción urinaria de ácidos no volátiles. Los sensores detectan una carga aumentada de ácido no volátil y desencadenan una serie de respuestas homeostáticas para limitar la pérdida renal de bases, aumentar la excreción de ácido y limitar la disminución del bicarbonato plasmático y del pH. Las alteraciones ácido base son frecuentes en la clínica, y con frecuencia se relacionan con los sistemas involucrados en el transporte ácido-base en los riñones. Estos sistemas llevan muchos años en estudio, pero hay muchas nuevas vías que aún no comprendemos.

4) Elimina todas las sustancias ajenas a la composición del organismo, sean materiales de desecho o sustancias tóxicas ingeridas.

Asimismo, cuando algunos de los componentes normales de la sangre se encuentra en exceso los elimina, cumpliendo igualmente en este caso su función reguladora.

5) La fisiología del riñón abarca otras muchas funciones. Probablemente en la práctica clínica habitual, la importancia de la función renal en el manejo y depuración del contenido hídrico del organismo o en el mantenimiento del equilibrio ácido-base, ensombrece una actividad renal clave en el manejo de la homeostasis, que es la función endocrina renal. Esta función endocrina renal presenta una doble vertiente, como órgano en el que se producen hormonas con actividad exocrina y paracrina, pero también como pieza fundamental que contribuye a la degradación de otras hormonas como la insulina o la hormona paratiroidea. En el riñón se producen hormonas que tienen diferentes funciones específicas e importantes en la regulación de la propia actividad renal y, sobre todo, en el mantenimiento del flujo sanguíneo. El riñón interviene en otros procesos fisiológicos como la síntesis de renina, de calcitriol o la regulación de la producción de glóbulos rojos a través de la hormona eritropoyetina (EPO). Los esfuerzos para comprender los mecanismos que regulan la producción de eritropoyetina han llevado al descubrimiento de un sensor de oxígeno celular generalizado por el cual el nefrólogo Sir Peter J. Ratcliffe, de Oxford, junto con los investigadores estadounidenses William G. Kaelin y Gregg L. Semenza, recibieron el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 2019 (Figura 8). Estos investigadores han caracterizado e identificado la fisiología del Factor Inhibidor de la Hipoxia (HIF) que es el factor que regula nuestra adaptación a situaciones de hipoxia. Esto es muy relevante para el estudio del crecimiento de los tumores y también para la supervivencia de los tejidos que sufren una isquemia, y los eventos cardiovasculares, y ha abierto una nueva vía para el tratamiento de la anemia.

Sir Peter J. Ratcliffe es el primer nefrólogo en recibir este prestigioso premio. Durante la mayor parte de su carrera, Peter Ratcliffe ha combinado tareas clínicas e investigación experimental, llegando a este área de investigación a través de su interés en la lesión renal aguda. Esto no solo lo califica como un modelo a seguir para un científico clínico, sino que ejemplifica la importancia científica de la función renal en la salud y la enfermedad.

Premio NOBEL en Fisiología o Medicina 2019



El Premio Nobel de Medicina 2019 les fue otorgado a los estadounidenses **William Kaelin**, **Gregg Semenza** y el británico sir **Peter Ratcliffe** “por sus descubrimientos sobre cómo las células miden, regulan y se adaptan a la cantidad de oxígeno disponible en los tejidos”

Gregg Semenza: identifica HIF-1 que permite a las células tumorales vivir en hipoxia y ayuda a responder a la isquemia tisular tras eventos cardiovasculares.

William Kaelin y Peter Ratcliffe, de forma independiente, revelan los mecanismos que regulan HIF (Factor Inducible por Hipoxia) vía gen VHL (von Hippel-Lindau).

“Con su descubrimiento han abierto una nueva vía para el tratamiento de la anemia”

Figura 8

El Dr. Eckardt, en su artículo titulado “The noblesse of kidney physiology”, publicado en *Kidney International* en 2019 sobre el referido premio Nobel, dice: “Quizás lo más importante desde la perspectiva de la Nefrología, la suposición de que la fisiología renal ha pasado su mejor momento, cuando los pioneros en la fisiología del transporte (tubular) descubrieron procesos de importancia general, no implica que no haya nada más que ganar. La identificación de la ruta HIF debería hacernos sentir optimistas porque aún queda mucho por descubrir, aparte de las preguntas abiertas sobre esta ruta en particular”. Y se pregunta: “¿Realmente entendemos cómo la inhibición de un transportador de glucosa expresado selectivamente en el túbulo proximal reduce los eventos cardiovasculares y prolonga la esperanza de vida?, ¿O entendemos cómo el riñón modifica los metabolitos microbianos y, por lo tanto, contribuye a la importancia cada vez más reconocida de la disbiosis?”. “Estos procesos pueden no ser tan fundamentales como la respuesta a la hipoxia. Sin embargo, el Premio Nobel de este año (2019) debería alentarnos a recuperar la confianza en la importancia de la fisiología renal” (66).

5. RIÑÓN Y MEDIO INTERNO

El Dr. D. Teofilo Hernando en su conferencia titulada “El riñón como regulador del medio Interno”, pronunciada en la inauguración de las sesiones de la sociedad de Hidrología Médica, en marzo de 1957, decía en su introducción: “La aparición del riñón es uno de los acontecimientos más importantes en la evolución de los animales. Todos los seres vivos tienen la necesidad de nutrirse, para lo que utilizan los alimentos que encuentran en el ambiente inmediato o más o menos lejano y, al mismo tiempo, se ven obligados a eliminar los productos de desecho que resultan de la parte no aprovechada de los alimentos y del desgaste de su propio organismo. En los comienzos de la vida, los seres unicelulares tomaban los alimentos directamente del medio que les rodeaba y vertían en él sus excreciones. Lo mismo ocurrió con animales más voluminosos y multicelulares, como los metazoarios más sencillos, que se nutrían del mar que les rodeaba y en donde eliminaban sus excrementos. Cuando los organismos dejaron de utilizar el líquido que les rodeaba para que sus células tomaran directamente de él los elementos nutricios y vertieran los de desecho, apareció en ellos un medio interior, un líquido propio en un sistema de conductos cerrados, lo que creó la necesidad de órganos especiales que se encargaran de depurar y de regular ese medio interno” (67).

En el siglo XIX, la teoría de la evolución de Darwin, combinada con el reconocimiento de que la química del cuerpo de muchas especies dispares era notablemente similar, llevó a Claude Bernard a desarrollar su teoría del Milieu Intérieur: «La constancia del entorno interno es la condición de un estado libre y existencia independiente» (16). Con esto, quiso decir que la capacidad de nuestros organismos ancestrales para abandonar los océanos requería que desarrollaran la capacidad de «transportar el océano con ellos» en forma de “océano interno”, bañando sus células constantemente en fluidos que se asemejan a los mismos mares de los que evolucionaron. Este concepto, marcó un avance enorme porque Claude Bernard describió tanto las características de los fluidos corporales como la necesidad de mantener ese medio interno (68).

El término homeostasis fue luego acuñado por Walter Cannon en 1939 para describir los procesos fisiológicos que, en conjunto,

mantienen la constancia química interna, así como la presión arterial, la temperatura corporal y el equilibrio energético (69).

No obstante, la denominación de “constantes” físico-químicas es impropia. En realidad, la composición del medio interno varía constantemente y el riñón, junto a otros órganos, no fija la composición sino que la adapta a las necesidades del organismo, si bien lo hace dentro de límites estrechos. Lo que es verdaderamente constante es la variación en los componentes del medio interno dentro de los límites citados.

Por tanto, podemos definir ***la homeostasis como un proceso que mantiene el ambiente interno de un organismo suficientemente estable para sostener la vida a pesar de los distintos procesos que tienden a interrumpir esa estabilidad y si no se controlan, resultan en trastornos que amenazan la vida.***

Un gran número de variables se mantienen dentro de límites más o menos estrechos mediante procesos homeostáticos (de defensa). Los procesos homeostáticos requieren sensores, mecanismos que pueden detectar, responder y corregir cualquier desviación de la variable regulada (defendida) de su valor de referencia, también llamado “punto de ajuste”. Para ser eficaz, la pendiente de la relación entre el factor de defensa y la variable defendida debe ser pronunciada, lo que significa que un pequeño cambio en la variable defendida provoca un cambio más grande y, por lo tanto más fácil de detectar, en el proceso de defensa.

6. HOMEOSTASIS DEL AGUA (HOMEOSTASIS OSMÓTICA)

Una de las funciones homeostáticas más críticas es la regulación de la composición química de los fluidos corporales. Esta función es llevada a cabo primariamente por el riñón. El mantenimiento del balance hídrico implica igualar la ganancia y la pérdida de agua. La principal fuente de ganancia de agua se encuentra en la dieta; también se forma agua como resultado de la oxidación de las moléculas de nutrientes. Se pierde agua en las heces y en la orina, por la respiración y a través de la piel. Aunque la cantidad de agua absorbida y eliminada puede variar notablemente de un momento a otro, el volumen de agua del cuerpo permanece constante. Los principales compartimientos líquidos del cuerpo son el plasma, los fluidos intersticiales (incluyendo a la linfa), y los fluidos intracelulares. El principal factor que determina el intercambio de agua entre los compartimientos del cuerpo es el potencial osmótico. (Figura 9).

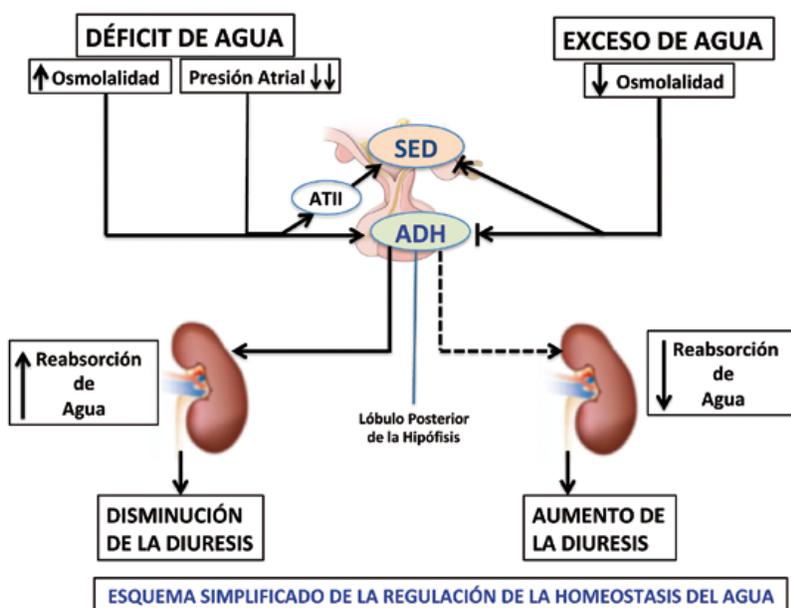


Figura 9

El agua es el componente más abundante del cuerpo constituyendo del 45 al 75% de su peso. Esta gran variación depende de la cantidad de tejido adiposo. Mientras que el músculo esquelético tiene más del 75% de agua, el tejido adiposo contiene menos del 10%; por eso el porcentaje de peso corporal representado por agua variará en proporción inversa al contenido de grasa del organismo.

Diariamente ingresan, de media, en el organismo unos 2.200 ml de agua, de los que 1.000 ml proceden de los líquidos ingeridos, 800 ml de los alimentos sólidos y unos 400 ml corresponden al agua metabólica (producto del metabolismo endógeno). Para mantener el equilibrio se pierden 1.000 ml por la *perspiratio insensibilis* (sudor y vapor de agua de las vías respiratorias), 1.000 ml con la orina, y unos 200 ml con las heces.

Tanto las membranas celulares, que definen el compartimento intracelular, como el endotelio vascular, que define el compartimento intravascular, son permeables al agua, y son las fuerzas osmóticas el principal determinante de la distribución y el movimiento del agua por todo el cuerpo para que las osmolalidades sean idénticas en el líquido intracelular (LIC) y en el líquido extracelular (LEC), obteniéndose un equilibrio osmótico.

Los solutos que no pueden atravesar libremente la membrana celular ejercen presión osmótica en ese compartimento, lo que provoca que el líquido se desplace a través de la membrana. Debido a que el agua atraviesa libremente casi todas las membranas celulares, un cambio en la osmolalidad en un compartimento desencadenará el movimiento del agua a través de la membrana celular hacia el lado con mayor osmolalidad. Esto describe específicamente las fuerzas que ocurren entre los compartimentos intracelular y extracelular a través de las membranas celulares.

Cada espacio contiene determinadas partículas que se localizan fundamentalmente en él y que determinan su presión osmótica. El principal osmol extracelular es el sodio (143 mEq/L en el espacio extracelular frente a 12 mEq/L en el espacio intracelular) y el principal osmol intracelular es el potasio (140 mEq/L en el espacio intracelular frente a 4 mEq/L en el espacio extracelular). La cantidad de agua corporal permanece notablemente estable a pesar de la gran cantidad de agua y múltiples vías para la pérdida de agua como son el tracto respiratorio, el gastrointestinal, la piel y los riñones.

Los compartimentos intravascular e intersticial están separados por membranas capilares y el mecanismo de desplazamiento de líquidos difiere del descrito, donde los capilares y las pequeñas vénulas postcapilares actúan como sitios de intercambio. En 1896, Ernest Starling (9), describió el modelo clásico de la función de barrera vascular, específicamente que la filtración neta entre el plasma y el intersticio está determinada por factores físicos, incluida la presión hidrostática, la presión oncótica y la permeabilidad de la barrera que separa a los dos. El principio de Starling declaró que la función de barrera vascular es responsabilidad exclusiva de la única línea celular endotelial. Sin embargo, datos más recientes sugieren que el revestimiento endotelial sano está recubierto por otra barrera llamada glucocálix (13, 70). El glucocálix tiene un espesor de 1 μm y se une a proteínas, lo que aumenta la presión oncótica dentro de la capa superficial endotelial y evita, además, una salida de líquido al intersticio. Además, un espacio libre que contiene una presión oncótica mínima reside justo al lado del glucocálix y las capas endoteliales. Se genera un gradiente de presión entre el glucocálix y el espacio libre, lo que reduce aún más los desplazamientos de líquido a través de la pared vascular. Por tanto, el glucocálix, junto con la capa de células endoteliales adyacentes, forma esta doble barrera para prevenir el edema tisular.

En situación normal el organismo mantiene reguladas dos variables principales en relación al agua:

- el volumen o cantidad total, y
- la concentración de electrolitos en disolución.

El mantenimiento de la tonicidad de los fluidos corporales dentro de un rango fisiológico estrecho es posible gracias a los mecanismos homeostáticos que controlan la ingesta y excreción de agua.

La concentración de solutos osmóticamente activos en el agua corporal oscila entre 280 y 290 mOsm/kg de agua. La constancia de estos valores es posible gracias a la gran flexibilidad del sistema excretor urinario, que puede variar entre una eliminación mínima de agua de alrededor de 0,5 litros hasta un máximo de 20 a 25 litros al día, y que se corresponden con osmolalidades urinarias desde 40 mOsm/kg hasta unos 1.200 mOsm/kg. Este sistema está modulado por:

- 1) un control hormonal a cargo de la neurohipófisis, mediante la secreción de hormona antidiurética (ADH) (arginina-vasopresina, AVP)
- 2) la regulación de la ingesta-sed, y
- 3) un órgano excretor con capacidad de eliminación ajustable, el riñón.

En situación de normalidad, la ingesta de agua coincide con las pérdidas de agua. La ingesta de agua está regulada por la necesidad de mantener una osmolalidad sérica fisiológica de 280 a 290 mOsm/kg. A pesar de las grandes fluctuaciones de la ingesta de solutos y agua, la concentración total de soluto (tonicidad) de los fluidos corporales se mantiene prácticamente constante. La capacidad de diluir y concentrar la orina permite una amplia flexibilidad en el flujo de orina.

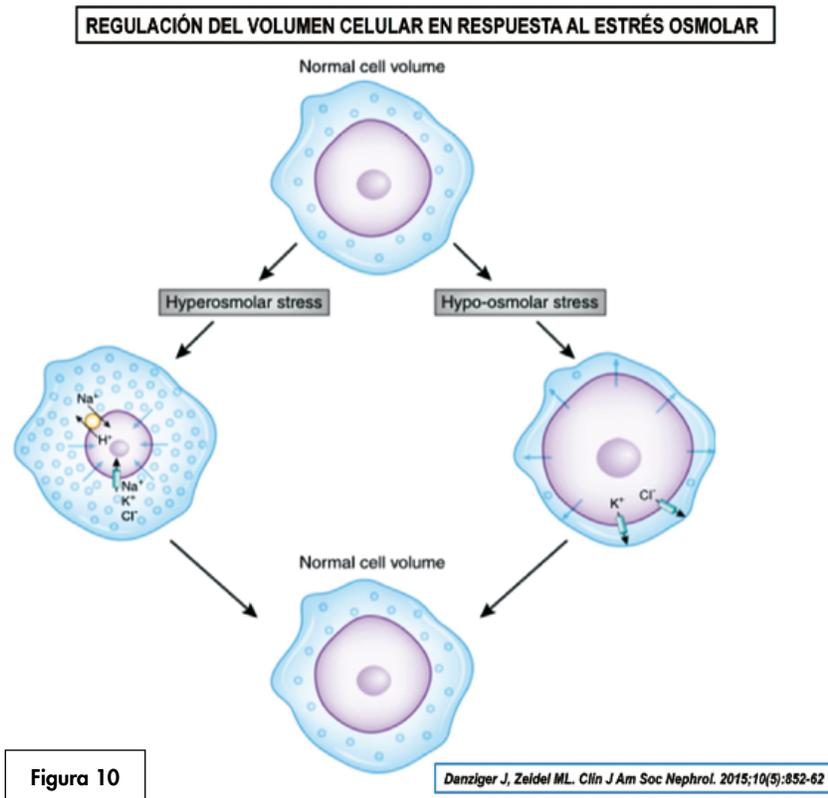
Los cambios en la homeostasis del agua afectan predominantemente a las células; el exceso de agua conduce a la hinchazón celular, y el déficit de agua conduce a la contracción celular. Por cada litro de cambio de la cantidad corporal de agua, aproximadamente 666 ml afectan el espacio celular, y solo alrededor de 110 ml afectan al espacio vascular. Aunque las células tienen una capacidad innata para responder a los cambios en el volumen celular cuando cambia la osmolalidad extracelular, el cuerpo protege a las células principalmente mediante la regulación de la osmolalidad extracelular (71).

6.1. “El mantenimiento de la osmolalidad plasmática está estrictamente regulado tanto por el cerebro (mediante la liberación de vasopresina) como por los riñones”.

Esta interacción entre los dos es esencial para la homeostasis del agua, un factor crítico en el mantenimiento del volumen celular. Debido a que la cantidad de agua intracelular afecta a la concentración de su contenido y al tamaño celular, los cambios en la osmolalidad pueden alterar la compleja red de señalización que organiza la función celular y debido a la complejidad de la función cerebral, incluso cambios menores en la composición iónica y el tamaño de las neuronas pueden tener efectos profundos en el procesamiento y la transmisión de señales neuronales. Por ello ***“mantener el tamaño de las células cerebrales es esencial para la vida”***.

El cerebro ha desarrollado mecanismos osmorreguladores complejos para defenderse de los cambios en la osmolalidad

plasmática. Así las células cerebrales responden en minutos a la pérdida o acumulación de osmolitos inorgánicos, devolviendo el tamaño de la célula a la normalidad (72). Las células regulan su volumen interno en respuesta al estrés osmótico mediante la activación de los canales y proteínas transportadoras de la membrana. En situación de estrés hiper-osmolar, la célula se encoge por la salida de agua, las neuronas responden acumulando rápidamente iones Na^+ , K^+ y Cl^- , seguido de la producción de solutos orgánicos intracelulares. El aumento del contenido de soluto intracelular atrae agua para normalizar las concentraciones a través de la membrana celular, restaurando así el tamaño celular. En situación de estrés hipo-osmolar, se activan los canales de K^+ y Cl^- , y el cotransportador K^+-Cl^- , que conducen a la pérdida de soluto y la consiguiente pérdida de agua, restaurando así el volumen celular. (Figura 10).



Neuronas especializadas situadas en varias áreas del cerebro (incluido el *organum vasculosum laminae terminalis* y los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo) pueden detectar cambios en la osmolalidad plasmática, respondiendo con comandos neuronales complejos, aunque no está resuelto aun si el estímulo exacto es el cambio de solutos intracelulares específicos asociados con la deshidratación celular o un efecto mecánico relacionado con la contracción de la membrana celular (73-76).

Los osmorreceptores detectan los cambios en la concentración corporal, lo que es fundamental para la homeostasis del agua. El osmorreceptor regula la sed y la liberación de vasopresina (AVP o ADH).

El cerebro es un órgano muy vascularizado. Los astrocitos envuelven a los capilares formando la barrera hemato-encefálica y controlando muchas funciones neurológicas importantes. La permeabilidad al agua de la barrera hemato-encefálica se debe a la existencia de canales de aquaporinas (AQP) dentro del astrocito, concretamente la AQP4 se localiza en las zonas perivasculares y subpiales de los astrocitos y controla tanto la salida como la entrada de agua, regula la homeostasis del potasio, la excitabilidad neuronal, la inflamación y la señalización neuronal (77), y controla también el movimiento del agua desde el parénquima cerebral hacia la circulación sistémica, regulando el contenido y el volumen del agua cerebral (78).

La ***sensación de sed*** es un componente del complejo impulso fisiológico para beber. Los estudios de neuroimagen han localizado el origen anatómico de la sed, con actividad estimuladora de la hiperosmolalidad, en la pared anterior del tercer ventrículo, el cíngulo anterior, el giro parahipocámpico, la ínsula y el cerebelo (79).

La hipertonidad es el estímulo más potente para la sed, con un cambio de sólo 2% a 3% en la osmolalidad sérica se produce un fuerte deseo de beber. El umbral osmótico para la sed generalmente ocurre entre 290 y 295 mOsm/kg de H₂O y está por encima del umbral de liberación de ADH (80). Esta osmolalidad se aproxima mucho al nivel en el que se alcanza la concentración máxima de orina. Entre los límites impuestos por los umbrales osmóticos para la sed y la liberación de AVP, la osmolalidad sérica puede regularse con mayor precisión mediante pequeños ajustes osmorregulados en el flujo de orina y la ingesta de agua. El nivel exacto en el que

se produce el equilibrio depende de las pérdidas insensibles, de la ingesta de agua y del agua generada por el metabolismo.

Cuando aumenta la osmolalidad por encima del umbral, los osmorreceptores vanilloides transmiten estímulos a la ínsula y cortex cingulado, estimulando la sed (81).

Al beber, la sensación de sed se apaga casi de inmediato, lo que sugiere un efecto saciante directo del agua en la lengua y la membrana bucal, así como la conciencia cognitiva de la ingesta de líquidos, que podrían explicar la solución de la sed. En esta última década se han reconocido osmorreceptores periféricos ubicados dentro del tracto gastrointestinal y el sistema venoso portal que sugieren un mecanismo local que detecta directamente la absorción de agua gástrica (82).

Existen, además, importantes estímulos no osmóticos de la sed, por ej. la hemorragia es potente dipsogénica (83). La Angiotensina II inyectada sistémicamente es un poderoso estímulo para la ingesta de agua, así como lo es la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (84), lo que proporciona una explicación a la teoría mecanicista para la asociación de la sed con alteraciones del volumen de líquido corporal. También hay sed en los pacientes con insuficiencia cardíaca, en pacientes en diálisis y en los pacientes con trastornos psiquiátricos (85-88). La Arginina-Vasopresina (AVP) o ADH, juega un papel crítico en la determinación de la concentración de orina: es un péptido cíclico de 9 aminoácidos, sintetizado y secretado por los núcleos magnocelulares supraópticos y paraventriculares del hipotálamo posterior. La ADH tiene una vida media de 15 a 20 minutos y se metaboliza rápidamente en el hígado y el riñón. Influye en la regulación del equilibrio hídrico, la presión arterial, la función plaquetaria y la termorregulación (89-91). Se sintetiza como una pro-hormona y, al unirse a la proteína transportadora neurohipofisina, se transporta a los terminales axonales de las neuronas magnocelulares en la pituitaria posterior.

La ADH se une a tres tipos de receptores acoplados a las proteínas G: los receptores V1a (vascular y hepático), V1b (pituitaria anterior e islote pancreático) y V2 (renal). El receptor V2 se localiza principalmente en el conducto colector y conduce a un aumento de la permeabilidad al agua a través de la aquaporina 2 (AQP2), un miembro de una familia de transportadores de agua celulares. La AQP1 se localiza en la región apical y basolateral de las células

epiteliales del túbulo proximal y del segmento descendente del asa de Henle y explica la alta permeabilidad al agua de estos segmentos de la nefrona. La AQP1 se expresa de forma constitutiva y no está sujeta a regulación por la Vasopresina (92).

La AQP2 se localiza principalmente en las membranas plasmáticas apicales y en las vesículas intracelulares de las células principales del conducto colector. La AVP afecta tanto a la regulación a corto como a largo plazo de la AQP2. La regulación a corto plazo explica el aumento rápido y reversible (en minutos) de la permeabilidad al agua del conducto colector después de la administración de AVP. Esto implica la inserción de canales de agua desde vesículas subapicales en la membrana luminal. La regulación a largo plazo se relaciona con aumentos mediados por Vasopresina en la transcripción de genes involucrados en la producción de AQP2 y ocurre si los niveles de AVP se elevan durante 24 horas o más. Un mayor número de canales AQP2 por célula eleva la permeabilidad máxima al agua del epitelio del conducto colector.

Las AQP 3 y 4 se encuentran en las membranas basolaterales del conducto colector y participan en la salida de agua de la célula. La AQP3 se expresa a lo largo de todo el conducto colector y la AQP4 se encuentra en el conducto colector medular interno. AQP4 también se encuentra en el hipotálamo y es un osmorreceptor candidato para el control de la liberación de Vasopresina.

La Vasopresina también estimula los transportadores de urea en el conducto colector medular interno. UT-A1 se encuentra principalmente en las membranas plasmáticas apicales e intracelularmente en los conductos colectores medulares internos. UT-A3 se encuentra predominantemente en la membrana plasmática basolateral en los conductos colectores medulares internos. La reabsorción de urea en el intersticio medular interno es importante para aumentar la tonicidad medular interna y la fuerza impulsora para la reabsorción de agua (93).

El estímulo más sensible para la liberación de vasopresina es el aumento de la osmolalidad plasmática. Las células “osmorreceptoras”, ubicadas cerca de los núcleos supraópticos en el hipotálamo anterior, son sensibles a cambios en la osmolalidad sérica tan pequeños como el 1% y provocan la liberación de AVP

por una vía que involucra la activación de canales potenciales de receptores transitorios (TRPV4) (94).

En humanos, el umbral osmótico para la liberación de AVP es de 280 a 290 mOsm/kg H₂O. Este sistema es tan eficaz que la osmolalidad sérica no suele variar más del 1% al 2% a pesar de las grandes fluctuaciones en la ingesta de agua.

A medida que se retiene el agua y la osmolalidad del plasma vuelve a la normalidad, los estímulos para la liberación de vasopresina desaparecen. Existen estímulos no osmóticos, que incluyen norepinefrina (NE), dopamina, dolor, hipoxia y acidosis (95), y el más importante, la hemodinámica circulatoria. El colapso cardiovascular se asocia con una liberación profunda de vasopresina, con concentraciones muy superiores a las normales, presumiblemente porque se necesitan mayores concentraciones de vasopresina para aumentar la presión arterial sistólica que para regular la antidiuresis (96). Estas altas concentraciones agotan rápidamente los depósitos de vasopresina hipofisaria, y dada la naturaleza de la producción de vasopresina que consume mucho tiempo, se considera que el agotamiento de la vasopresina contribuye a la fisiopatología del shock séptico (97).

Los barorreceptores arteriales, a través de los nervios craneales IX y X, se comunican con el hipotálamo y pueden modificar la liberación de vasopresina. La detección de una disminución real del volumen (p. ej., diarrea o vómitos) o una sobrecarga de volumen (p. ej., insuficiencia cardíaca y cirrosis), amplifican la sensibilidad a la vasopresina, de modo que, para cualquier osmolalidad plasmática dada, la osmolalidad urinaria es mayor.

En resumen, el osmorreceptor se activa por estímulos osmóticos y no osmóticos para iniciar la sed y liberar vasopresina para mantener el equilibrio hídrico.

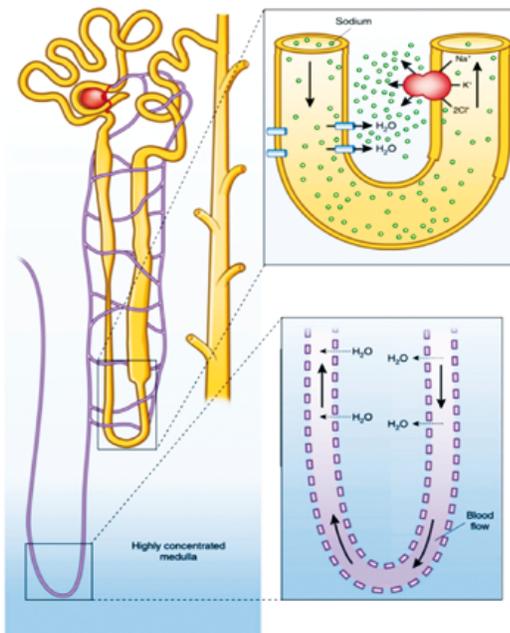
6.2. “El paso final de la homeostasis osmótica es la retención o excreción de agua por el riñón”, para lo que es esencial tener un intersticio medular altamente concentrado que proporcione la fuerza osmótica necesaria para conservar el agua que se extrae del líquido tubular filtrado por los glomérulos.

La médula renal alcanza hasta cuatro veces la concentración del líquido intersticial circundante, mediante un proceso denominado de multiplicación en contracorriente (Figura 11), que es responsable

Los riñones reciben aproximadamente el 25% del gasto cardíaco, por lo que para corregir la hiperosmolalidad es fundamental mantener la concentración medular evitando el lavado medular. Existen dos mecanismos principales:

- en primer lugar, la mayor parte del flujo sanguíneo renal se dirige a los glomérulos superficiales limitados a la corteza externa (99).
- en segundo lugar, para los vasos rectos que descienden a la médula, un asa en horquilla evita la dilución medular, mediante un proceso conocido como intercambio en contracorriente (100).

Estos dos mecanismos desvían el agua de la médula profunda altamente concentrada, protegiéndola como una bolsa de fluido muy concentrado. Esta combinación de generar y mantener una médula concentrada proporciona la fuerza para la salida de agua tubular y permite el ajuste fino del equilibrio hídrico que se realiza en el conducto colector. (Figura 12)



El intersticio medular tiene una concentración 4 veces mayor que la del líquido circundante y debe generarse y mantenerse.

El sistema multiplicador en contracorriente, compuesto por un bucle de túbulo en horquilla con un segmento descendente permeable al agua yuxtapuesto a un segmento ascendente impermeable al agua, con una bomba Na-K-2Cl altamente activa, genera el gradiente de concentración. Un bucle de horquilla separado dentro del sistema capilar tubular permite la derivación del agua desde el segmento descendente hasta el segmento ascendente evitando la dilución del gradiente medular. Este proceso de intercambio en contracorriente, mantiene la concentración medular.

Figura 12

Danziger J, Zeidel ML. *CJASN* 10:852-862, 2015

La nefrona es capaz de excretar una orina que está más concentrada que el plasma (reabsorción de agua) o más diluida que el plasma (excreción de agua) lo que depende de la presencia de segmentos de la nefrona extremadamente permeables al agua, y otros casi impermeables. Para excretar orina diluida, el conducto colector debe ser capaz de mantener un gradiente de concentración de casi 30 veces entre el filtrado urinario diluido y el intersticio medular altamente concentrado circundante. Por el contrario, para conservar el agua, el conducto colector debe alterar su permeabilidad al agua, permitiendo la salida del agua filtrada hacia el intersticio más concentrado. Las permeabilidades al agua de las diferentes secciones del túbulo están determinadas por la presencia o ausencia de modificaciones estructurales importantes que controlan las rutas de flujo tanto paracelulares (entre las células) como transcelulares (a través de las células).

Existe una especie de “cremallera biológica”, formada por proteínas de unión estrecha, proteínas transmembrana y proteínas de señalización, que controla el movimiento del agua y los solutos por la vía paracelular (101).

Además de controlar la ruta paracelular, el conducto colector debe evitar el movimiento transcelular del agua. Una explicación mecanicista de cómo las células epiteliales de barrera logran la permeabilidad transcelular fue propuesta por Nagle y cols. (102). Importantes modificaciones dentro de la membrana celular apical probablemente sean las responsables de la impermeabilidad de esta barrera. Los epitelios de barrera segregan altos niveles de glucoesfingolípidos, que retienen el colesterol, así como ácidos grasos cargados de triglicéridos. Esta barrera lipídica impide el flujo de agua (103,104).

La reabsorción de agua requiere la capacidad de establecer un gradiente osmótico en el riñón y reabsorber el agua del filtrado urinario. El riñón tiene una elegante estrategia para concentrar o diluir la orina mediante su respuesta a la vasopresina y la capacidad de desplegar aquaporinas en la membrana luminal. El movimiento del agua a través del túbulo renal depende de la presencia de canales de aquaporina (AQP) (105).

La AQP1 está presente en las membranas apicales y baso-laterales del túbulo proximal y la porción descendente, proporcionando una ruta para el movimiento transcelular, pero está ausente en el segmento ascendente grueso. La AQP2, que se expresa a lo largo de la membrana apical de las células principales del conducto colector, está regulada por la vasopresina. Al unirse a su receptor en la membrana basolateral, la vasopresina inicia una cascada compleja de señales que finalmente resultan en el movimiento de los canales AQP2 a la membrana apical, haciendo que la célula sea permeable al agua.

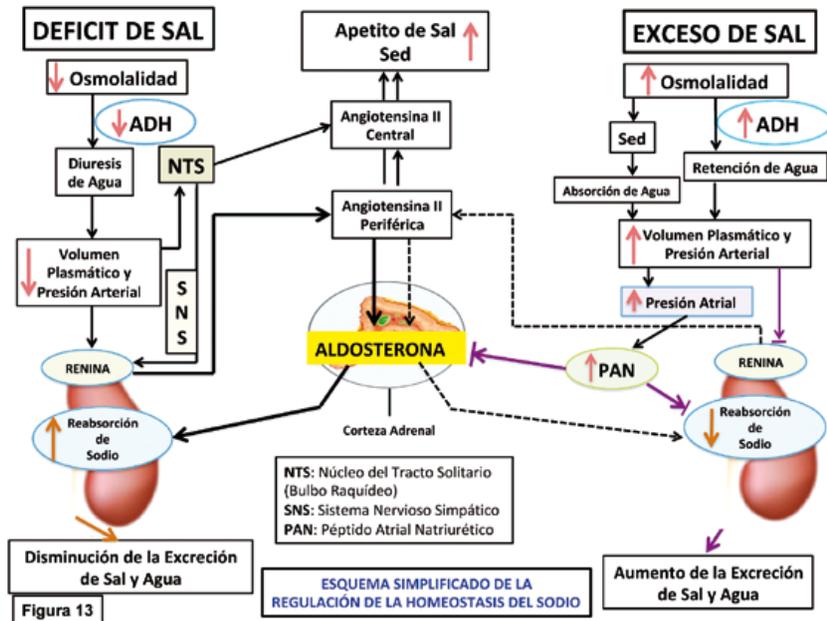
La vasopresina regula el tráfico de AQP2 en los conductos colectores, tanto a corto como a largo plazo, aumentando su abundancia. La expresión de AQP2 también parece estar controlada por mecanismos independientes de la vasopresina, como otros factores de transcripción, oxitocina y posiblemente por la secretina (106-108). Por lo tanto, el conducto colector es único en su capacidad de alterar rápidamente su permeabilidad al agua bajo la acción de la vasopresina, lo que permite un ajuste fino de la excreción de agua y protege la homeostasis del agua.

En resumen, las alteraciones en la homeostasis del agua pueden alterar el tamaño y la función de las células. Aunque la mayoría de las células pueden regular internamente el volumen celular en respuesta al estrés osmolar, las neuronas están particularmente en riesgo debido a su compleja función celular y a la restricción de espacio dentro del cráneo. Por lo tanto, la regulación del equilibrio hídrico es fundamental para la supervivencia, por lo que se regula en el cerebro y se completa en el riñón. A través de “osmorreceptores” neuronales especializados que detectan cambios en la osmolalidad plasmática, la liberación de vasopresina y la sed se titulan para lograr el equilibrio hídrico. El ajuste fino de la absorción de agua se produce a lo largo del conducto colector, y depende de modificaciones estructurales especiales del epitelio tubular renal que le confieren una amplia variedad de permeabilidades al agua. Por lo tanto, la homeostasis del agua depende de un osmorreceptor funcional y sensible, vasopresina intacta y mecanismos de sed, y un túbulo renal que pueda responder a los comandos fuertemente orquestados que dictan la retención o excreción de agua (71).

El estudio detallado de la estructura molecular y la fisiología celular de estos transportadores ha permitido conocer las enfermedades genéticas raras que afectan a las aquaporinas, como la diabetes insípida nefrogénica congénita y los defectos adquiridos relacionados con el litio, el calcio e incluso la obstrucción urinaria. Del mismo modo, el estudio del receptor de vasopresina ha dado como resultado nuevas estrategias y agentes farmacológicos para el tratamiento de estados de exceso de hormona antidiurética y de la enfermedad renal poliquística.

7. HOMEOSTASIS DEL SODIO

El sodio, es el principal catión extracelular y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del volumen de líquido extracelular y la perfusión de órganos vitales y lechos capilares. El volumen de líquido extracelular determina la idoneidad de la circulación y, a su vez, la idoneidad del suministro de oxígeno, nutrientes y otras sustancias necesarias para las funciones de los órganos; también es necesario para la eliminación de productos de desecho. Esto se logra a pesar de las variaciones diarias en la ingesta de sodio y agua, y el volumen de líquido extracelular (LEC) varía solo entre un 1% y un 2%. (Figura 13)



7.1. REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR

La estabilidad circulatoria depende de mecanismos homeostáticos que incluyen mecanismos aferentes (sensores), que comprenden varios detectores de volumen y estiramiento distribuidos por todo el lecho vascular, y mecanismos eferentes (efectores). (Tabla 2)

MECANISMOS HOMEOSTATICOS EN LA REGULACIÓN DEL VOLUMEN DE LIQUIDO EXTRACELULAR

| AFERENTES (SENSORES) | EFERENTES (EFECTORES) |
|---|---|
| Receptores Cardiopulmonares - Auricular - Ventricular - Pulmonar Barorreceptores de Alta Presión - Carotídeos - Arco Aórtico - Renales - Sensores de Presión - Arteriola Aferente Glomerular - Aparato Yuxtaglomerular Receptores del Sistema Nervioso Central Receptores Hepáticos | Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona Sistema Nervioso Simpático Péptidos Natriuréticos - Atrial (ANP) - Cerebral (BNP) - Tipo-C (CNP) Prostaglandinas Arginina-Vasopresina (ADH) Otras Hormonas - Óxido Nítrico - Endotelina - Sistema Caliceína-Cinina |

Tabla 2

Los ajustes en los mecanismos eferentes se producen en respuesta a los estímulos aferentes por los detectores de las vías sensoriales, para modificar los parámetros circulatorios. Los trastornos de los mecanismos de detección o de los mecanismos eferentes pueden conducir a un fallo en el ajuste del manejo del sodio por el riñón, con la consiguiente hipertensión o formación de edema en el paciente con balance de sodio positivo o hipotensión e hipovolemia en el paciente con balance de sodio negativo.

7.1.1. Mecanismos Homeostáticos Aferentes (Sensores)

Receptores Cardiopulmonares de baja presión (receptores de estiramiento auricular, ventricular y pulmonar). Las aurículas cardíacas poseen la distensibilidad y la elasticidad necesarias para controlar los cambios en el volumen venoso intra-torácico. La distensión auricular y la carga de sodio provocan la liberación del péptido natriurético auricular (ANP), un polipéptido que normalmente se almacena en gránulos secretores dentro de los miocitos auriculares. El péptido natriurético cerebral (BNP) estrechamente relacionado,

se almacena principalmente en el miocardio ventricular y se libera cuando aumenta la presión diastólica ventricular. Un aumento en la presión de la aurícula izquierda también envía señales al hipotálamo que pueden suprimir la liberación de hormona antidiurética (ADH). Estos reflejos auricular-renal y auricular-hipotalámico aumentan la excreción renal de sodio y agua al detectar una aurícula izquierda distendida.

Barorreceptores arteriales de alta presión (sensores carotideos, del arco aórtico y renales). Los receptores de estiramiento arterial sensibles en la arteria carótida, el arco aórtico y la arteriola aferente glomerular, responden a una disminución de la presión arterial. La información de estas terminaciones nerviosas es transportada por los nervios vago y glossofaríngeo a los centros vasomotores en la médula y el tronco del encéfalo. En situación normal, estos receptores ejercen un efecto de restricción tónica sobre el corazón y la circulación al inhibir el flujo de salida simpático y aumentar la actividad parasimpática. Además, los cambios en la presión transmural a través de los vasos arteriales y las aurículas también influyen en la secreción de AVP y renina y la liberación de ANP. La activación de los receptores arteriales indica al riñón que retenga sodio y agua mediante el aumento de la actividad simpática y la liberación de vasopresina. La estimulación del sistema nervioso simpático (SNS) también mejora el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Un aumento de la presión arterial provoca la respuesta opuesta, lo que resulta en una disminución de la liberación de catecolaminas y natriuresis.

Los mecanismos de detección renal incluyen el aparato yuxtaglomerular, que participa en la generación y liberación de renina del riñón y en la retroalimentación túbulo-glomerular. La secreción de renina está inversamente relacionada con la presión de perfusión y directamente relacionada con la presión del tejido intrarrenal. La liberación de solutos a la mácula densa también es un determinante importante de la liberación de renina; un aumento de la entrada de cloruro de sodio en las células de la mácula densa inhibe la liberación de renina, mientras que una disminución de la entrada la estimula. La estimulación del nervio renal a través de la activación de los receptores β -adrenérgicos del aparato yuxtaglomerular mejora directamente la liberación de renina.

Receptores del Sistema Nervioso Central (SNC) y Receptores Hepáticos.

Otros receptores residen en el SNC y en la circulación hepática, pero no están aún tan bien definidos.

Equilibrio Túbulo-Glomerular. Los aumentos o disminuciones de la tasa de filtración glomerular (TFG) provocan cambios paralelos en la reabsorción de NaCl, denominado equilibrio túbulo-glomerular (ETG), por lo que la TFG no es un determinante importante de la excreción neta de solutos. Un segundo proceso, denominado feedback (retro-alimentación) túbulo-glomerular (FTG), detecta el NaCl en la mácula densa para ajustar la tasa de filtración glomerular. La alta concentración luminal de NaCl en la mácula densa, como ocurre durante las altas velocidades de flujo tubular y en la expansión de volumen, conduce a la constricción de la arteriola aferente cercana y a la reducción de la TFG. Este proceso reduce la TFG y, por tanto, el flujo proximal, lo que tiende a mantener constantes las tasas de excreción de solutos. Aunque funcionalmente independiente del ETG, la disposición secuencial de ETG y FTG significa que funcionan en conjunto y son notablemente efectivos para mantener las tasas de excreción de NaCl frente a cambios en la TFG (109).

Natriuresis por Presión. Tanto el flujo sanguíneo renal como la TFG están autorregulados, lo que significa que son relativamente insensibles a las variaciones de la presión arterial, dentro de un rango de valores de presión típicos. Por el contrario, la excreción urinaria de Na⁺ se ve fuertemente afectada incluso por variaciones modestas de la presión, con un aumento de la presión que aumenta la excreción renal de Na⁺. Este proceso parece ser intrínseco al riñón, pero la forma de la relación se ve alterada sorprendentemente por las acciones del Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona (SRAA). Este fenómeno, denominado natriuresis por presión, probablemente se deba al ajuste de la reabsorción de Na⁺ por varios segmentos de la nefrona, a través de vías que no están completamente definidas. La importancia dominante de la natriuresis por presión, al menos en condiciones de retención de sodio, se desprende de los modelos experimentales.

La sensibilidad natriurética a los péptidos natriuréticos puede restablecerse mediante un aumento de la presión de perfusión renal (PPR) (110).

Por el contrario, escapar de los efectos de retención de sodio de la aldosterona (111) o la angiotensina II (ATII) (112), también requiere un aumento de la presión de perfusión renal.

7.1.2. Mecanismos Homeostáticos Eferentes (Efectores)

La estimulación de los mecanismos eferentes de la homeostasis del volumen de líquido extracelular conduce a la activación de los mecanismos efectores. Estos mecanismos efectores apuntan predominantemente a la modulación de la excreción renal de sodio y agua para preservar la estabilidad circulatoria.

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. La secreción de renina del aparato yuxtaglomerular aumenta en respuesta a la disminución del volumen de líquido extracelular, como resultado de los procesos descritos previamente. La renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, que luego se convierte en angiotensina II por la acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA); la ATII es un vasoconstrictor, estimula la retención de sodio y estimula la liberación de aldosterona, que mantienen la presión arterial cuando el volumen de líquido extracelular es bajo. La ATII tiene efectos complejos sobre la tasa de filtración glomerular (TFG) y el flujo plasmático renal (FPR), pero cuando el volumen de líquido extracelular es bajo, aumenta preferentemente el tono de la arteriola eferente glomerular, por lo que tiende a preservar la tasa de filtración glomerular; esta es una de las razones por las que el sistema renina-angiotensina-aldosterona contribuye de manera importante a la autorregulación de la tasa de filtración glomerular. La ATII también aumenta la fracción de filtración al alterar las fuerzas de Starling a través del glomérulo, lo que conduce a una mayor retención proximal de sodio y agua (113).

La ATII también aumenta la neurotransmisión simpática y mejora el mecanismo de Feedback Túbulo-Glomerular. Además de estos mecanismos indirectos, la ATII mejora directamente la reabsorción del volumen tubular proximal activando los intercambiadores de sodio-hidrógeno ($\text{Na}^+\text{-H}^+$) de la membrana apical. La ATII también mejora la absorción de sodio al estimular la secreción de aldosterona que, a su vez, aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical.

Sistema Nervioso Simpático. Los nervios simpáticos, que se originan en los ganglios celíacos prevertebrales y paravertebrales, inervan células de las arteriolas aferentes y eferentes, aparato yuxtaglomerular y túbulo renal. Los nervios simpáticos alteran el manejo renal de sodio y agua por mecanismos directos e indirectos (114).

El aumento de la estimulación nerviosa estimula indirectamente la reabsorción de sodio en los túbulos proximales al alterar el tono arteriolar pre-glomerular y post-glomerular, lo que influye en la fracción de filtración. Los nervios renales estimulan directamente la reabsorción de líquido en los túbulos proximales a través de receptores en la membrana basolateral de las células del túbulo contorneado proximal. Estos efectos sobre la manipulación del sodio se amplifican aún más por la capacidad de los nervios simpáticos para estimular la liberación de renina, lo que conduce a la formación de angiotensina II y aldosterona.

Péptidos Natriuréticos. La secreción de los péptidos atrial natriurético (ANP) y cerebral natriurético (BNP) aumenta la excreción de sodio y agua aumentando la tasa de filtración glomerular, posiblemente por dilatación de la arteriola aferente y contracción de la arteriola eferente. Además, inhiben la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical y el conducto colector medular interno, reducen la secreción de renina y aldosterona y se oponen a los efectos vasoconstrictores de la ATII (115).

Prostaglandinas. Las prostaglandinas derivan del ácido araquidónico y modulan el flujo sanguíneo renal y el manejo de sodio. Las prostaglandinas renales importantes incluyen la prostaglandina I₂, que media la estimulación de la liberación de renina por barorreceptores (pero no β -adrenérgicos), y la prostaglandina E₂ que es estimulada por la ATII y tiene propiedades vasodilatadoras. Los niveles elevados de ATII, ADH y catecolaminas estimulan la síntesis de prostaglandinas, que a su vez actúan dilatando la vasculatura renal, inhibiendo la reabsorción de sodio y agua y estimulando la liberación de renina. En situaciones de disminución del volumen de líquido extracelular o disminución del “volumen sanguíneo arterial efectivo”, la combinación de dilatación arteriolar aferente mediada por prostaglandinas y constricción arteriolar eferente mediada por angiotensina II, juega un papel

central en el mantenimiento autorregulador de la tasa de filtración glomerular. A menudo, en estas situaciones, la interferencia con la vasoconstricción eferente (p. ej., inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina) y con la vasodilatación aferente (p. ej., fármacos anti-inflamatorios no esteroideos [AINE]) conduce a una rápida disminución de la tasa de filtración glomerular, que se manifiesta como lesión renal aguda.

Arginina-Vasopresina (ADH). El polipéptido AVP se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y es secretado por la glándula pituitaria posterior. El estímulo predominante para la liberación de AVP en condiciones típicas es la hipertonidad. Sin embargo, reducciones sustanciales del volumen sanguíneo arterial efectivo actúan como una segunda vía reguladora no osmótica (116). Se suprime la liberación de AVP en respuesta a la sobrecarga de volumen de líquido extracelular detectada por el aumento de los impulsos aferentes de los barorreceptores arteriales y los receptores auriculares, mientras que la disminución del volumen de líquido extracelular tiene el efecto contrario. La liberación de AVP conduce a antidiuresis y, en concentraciones más altas, a vasoconstricción sistémica a través de los receptores V1 (117).

La acción antidiurética de la AVP resulta del efecto sobre la célula principal del conducto colector a través de la activación del receptor V2. La AVP aumenta la síntesis y provoca la inserción de canales de agua de aquaporina 2 (AQP2) en la membrana luminal, lo que permite que el agua se reabsorba por el gradiente osmótico favorable. La AVP también puede conducir a una mayor reabsorción de Na^+ y secreción de K^+ . La AVP parece tener efectos sinérgicos con la aldosterona sobre el transporte de sodio en el conducto colector cortical (118).

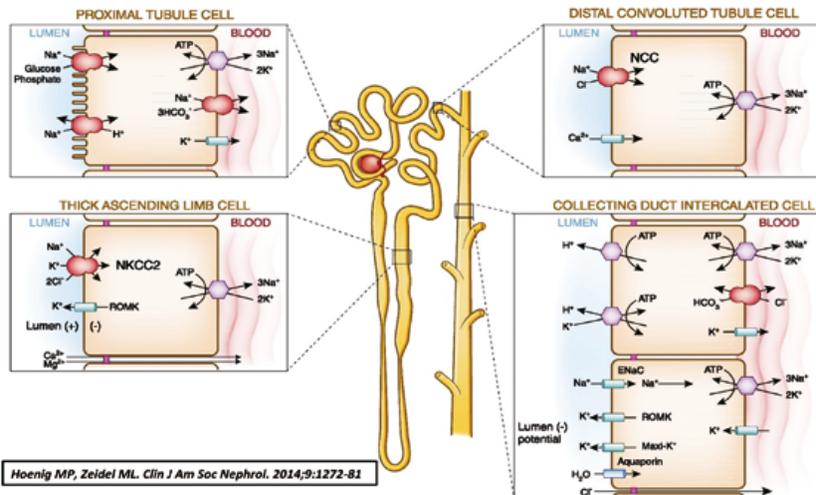
La AVP estimula la secreción de potasio por la nefrona distal, y esto preserva el equilibrio de potasio durante la depleción de líquido extracelular, cuando los niveles circulantes de vasopresina son altos y la liberación tubular de sodio y agua esta reducida.

Otras Hormonas. Otras hormonas que contribuyen al manejo renal del sodio y la homeostasis del volumen de líquido extracelular incluyen el óxido nítrico (NO), la endotelina y el sistema calicreína-cinina. El óxido nítrico (NO) es un mediador derivado del endotelio

que participa en las respuestas natriuréticas a los aumentos de la presión arterial o la expansión del volumen de líquido extracelular. Las endotelinas, además de sus potentes acciones para contraer el músculo liso vascular, son natriuréticas. La endotelina 1, a través del receptor de endotelina B, aumenta la producción de óxido nítrico, lo que tiende a aumentar la excreción urinaria de sal. Las cininas son péptidos vasodilatadores potentes, pero sus funciones fisiológicas aún no están completamente definidas.

7.2. PAPEL DEL RIÑÓN EN LA HOMEOSTASIS DEL SODIO

El riñón juega un papel crítico en la regulación del equilibrio del sodio y, por tanto, en el mantenimiento del volumen normal de líquido extracelular. El riñón tiene una compleja gama de transportadores de sodio en toda la nefrona (119). Estos transportadores únicos y la estructura celular de cada segmento de la nefrona trabajan en conjunto para mantener la homeostasis. Estos transportadores incluyen el canal sensible a la furosemida en el asa de Henle, el cotransportador de cloruro de sodio sensible a las tiazidas, que se encuentra principalmente en el túbulo contorneado distal (TCD), y el transportador del canal de sodio epitelial que se encuentra principalmente en los túbulos colectores. (Figura 14)



Hoenig MP, Zeidel ML. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1272-81

NKCC2: Cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$
 ROMK: Canal de Potasio Medular Extero Renal
 ENaC: Canal de Sodio Epitelial
 NCC: Cotransportador Sodio-Cloro

Figura 14

Debido a que el sodio es un ion inmutable, el balance de masa requiere que se elimine del cuerpo diariamente una cantidad igual a la ingerida, para evitar ganancias o pérdidas inapropiadas de sodio y los aniones cloruro y bicarbonato que lo acompañan. Debido a que estos iones son los principales determinantes del volumen de líquido extracelular, el mantenimiento de dicho volumen, la presión arterial y la perfusión de los órganos depende del control del contenido corporal de sodio.

En la mayoría de las condiciones, los riñones excretan más del 95% del sodio ingerido a tasas que coinciden con la ingesta de sodio en la dieta. En situación estable, este proceso es notablemente preciso, tanto en riñones sanos como en los enfermos, y las determinaciones de excreción de sodio se usan para estimar la ingesta de sodio (por ejemplo, para determinar la adherencia a un régimen dietético prescrito).

Estudios recientes han demostrado la presencia de una cantidad considerable de sodio subcutáneo que no está en equilibrio de solución con el sodio extracelular libremente intercambiable. Las observaciones a largo plazo sugieren que la liberación cíclica de sodio de este grupo puede conducir a tasas de excreción que se desvían de la ingesta de sodio (120).

El riñón filtra grandes cantidades de sodio en el glomérulo pero excreta una fracción muy pequeña de este sodio en la orina final. Aunque casi todos los segmentos de la nefrona participan en la reabsorción de sodio en el riñón normal, los segmentos proximales (desde el glomérulo hasta la mácula densa) y los segmentos distales (más allá de la mácula densa) juegan diferentes papeles.

El túbulo proximal y el segmento ascendente grueso del asa de Henle interactúan con el aparato de filtración para suministrar sodio a la nefrona distal a una velocidad bastante constante. Esto implica la regulación de la filtración y la reabsorción a través de los procesos de equilibrio glomérulo-tubular y retroalimentación o feedback túbulo-glomerular. Los segmentos más distales, incluido el túbulo contorneado distal, el túbulo conector y el conducto colector, regulan la reabsorción de sodio para que su excreción final coincida con la ingesta dietética. Las cantidades relativas de sodio reabsorbido en el túbulo contorneado distal, que reabsorbe principalmente NaCl, y

por segmentos más posteriores que intercambian Sodio por Potasio son variables, lo que permite la regulación simultánea de la excreción de Sodio y Potasio (109).

La adaptación precisa de la excreción urinaria de Na^+ a su ingesta dietética, resulta del procesamiento regulado del ultrafiltrado de plasma que circula por el epitelio tubular renal. Quizás el aspecto más llamativo de este notable proceso es la gran desigualdad en las cantidades de Na^+ eliminado del plasma por ultrafiltración y las eliminadas del cuerpo por excreción urinaria. Más de 500 g de Na^+ se extraen diariamente del plasma mediante ultrafiltración para excretar solo de 3 a 5 g del total de Na^+ ingerido. La gran carga filtrada resulta de la alta concentración extracelular de Na^+ y de la alta tasa de ultrafiltración glomerular. Cualquiera que sea la presión evolutiva detrás de este diseño funcional, la necesidad de recuperar casi todo el Na^+ filtrado antes de que llegue a la orina final, representa una exigente demanda reguladora y energética que el epitelio tubular renal tiene que cumplir. Así como la ingesta de Na^+ dicta su tasa de excreción, la filtración de Na^+ dicta su tasa de reabsorción (109).

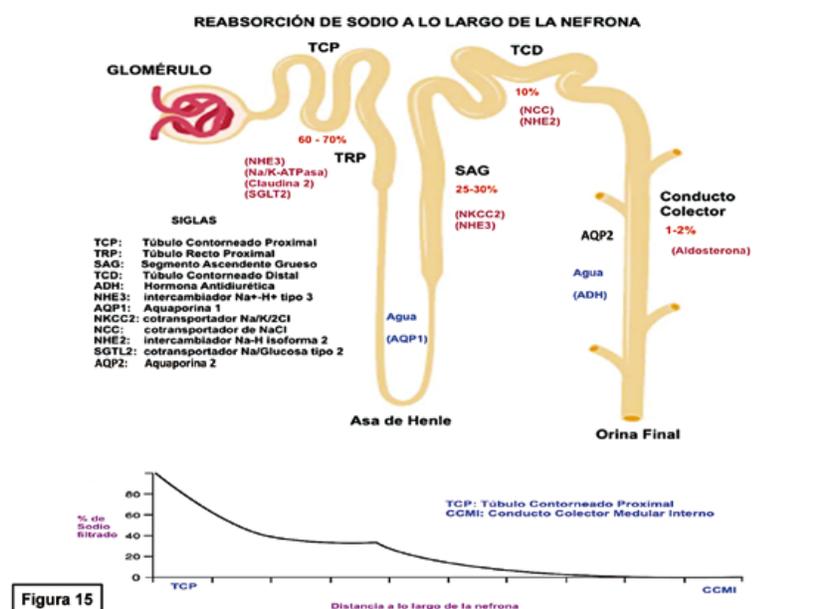
7.2.1. Reabsorción de Sodio a lo largo de la Nefrona.

Los estudios de micropunción y micropperfusión han demostrado que todos los segmentos de la nefrona contribuyen a la recuperación del Na^+ filtrado (con la excepción del segmento delgado descendente del asa de Henle). (Figura 15). La reabsorción de Na^+ es un proceso que consume energía y funciona con una ATPasa activada con Na^+ y K^+ en las membranas basolaterales de todas las células que reabsorben Na^+ en el riñón. El consumo de oxígeno de los riñones es similar al de otros órganos principales (aproximadamente 6–8 ml/min por 100 g) y se extrae de un suministro de sangre aparentemente excesivo (los riñones consumen entre el 7% y el 10% del total de oxígeno consumido, y reciben aproximadamente del 20% al 25% del gasto cardíaco en reposo). Dos tercios o más de la absorción de oxígeno renal se consumen para las necesidades de la Na-K-ATPasa, es decir, para la reabsorción activa de Na^+ .

Entre el 60% y el 70% de la reabsorción total de Na^+ tiene lugar a lo largo del túbulo contorneado proximal y el túbulo recto proximal, y debido a que la reabsorción es casi isotónica en esta parte

de la nefrona, esto también es cierto para la reabsorción de agua. El túbulo proximal renal es un epitelio de baja resistencia caracterizado por un bajo voltaje transepitelial, altas permeabilidades iónicas, alta permeabilidad al agua, bajos gradientes osmóticos transepiteliales y transporte de líquido casi isotónico. Toda la absorción de Na^+ en el túbulo contorneado proximal es impulsada directa o indirectamente por la acción de la Na-K-ATPasa basolateral (121).

La reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal depende en gran medida y directamente de la velocidad de filtración (equilibrio glomérulo-tubular). La adaptación de la reabsorción a la filtración tiene la doble función de minimizar las pérdidas de Na^+ y fluidos cuando aumenta la tasa de filtración glomerular (TFG), y de prevenir la interrupción del flujo tubular al disminuir la TFG (122,123).



El intercambio apical de Na^+/H^+ mediado por NHE3 (Intercambiador Na-H tipo 3) es cuantitativamente el mecanismo reabsorbente más importante. El NHE3 media la absorción de bicarbonato sódico (NaHCO_3), genera un gradiente electroquímico para la absorción de cloruro sódico (NaCl) paracelular y opera en

tándem con el intercambio de Cl/base en la parte posterior del túbulo proximal. El transporte activo, la electrodifusión y el arrastre de disolvente contribuyen cada uno aproximadamente un tercio a la reabsorción total de Na^+ en el túbulo proximal (124).

La Claudina 2 es una proteína de unión estrecha altamente expresada a lo largo del túbulo contorneado proximal que contiene aminoácidos cargados positiva y negativamente, regula la selectividad iónica a través de efectos electrostáticos, y proporciona una conductancia paracelular selectiva a los cationes y permeable al agua en el túbulo contorneado proximal. Así mismo, la Claudina 2 parece ser un importante contribuyente molecular a las propiedades de baja resistencia del epitelio proximal (125-127).

Las contribuciones a la absorción apical de Na^+ de los cotransportadores dependientes de Na^+ vinculados a glucosa, fosfato, aminoácidos, lactato y otras moléculas, son pequeñas. Solo el 5% de la absorción de Na^+ a lo largo del túbulo contorneado proximal estaría mediada por el cotransportador de Na/glucosa tipo 2 (SGLT2).

El segmento delgado descendente del asa de Henle tiene una alta permeabilidad al agua, pero no al Na^+ . Esta elevada permeabilidad al agua es debida a la presencia de aquaporina 1 (AQP1), y la baja permeabilidad para el sodio se debe a niveles muy bajos de actividad de la Na-K-ATPasa en todo su trayecto. La función de este segmento delgado descendente se debe ver en el contexto del mecanismo de concentración renal (128).

El segmento delgado ascendente del asa de Henle reabsorbe algo de Na^+ , pero debido a que los niveles de Na-K-ATPasa también son muy bajos, esta absorción presumiblemente es pasiva. En comparación con el segmento delgado descendente del asa de Henle, el segmento delgado ascendente es más permeable al Na^+ y a la urea y tiene una permeabilidad al agua 100 veces menor.

Por el contrario, *el segmento grueso ascendente* del asa de Henle es un segmento importante de reabsorción de Na^+ que representa alrededor del 25 al 30% de la recuperación neta renal de Na^+ . El cotransportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC2) y el intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ isoforma 3 (NHE3) del borde en cepillo, son los mecanismos

predominantes del transporte de Na^+ en este segmento grueso ascendente (129).

La reabsorción de Na^+ en ausencia de permeabilidad medible al agua es un requisito previo esencial de la capacidad del riñón para concentrar osmóticamente la orina por encima de la isotonicidad (128). Por lo tanto, para cuando el fluido filtrado llega a las células de la mácula densa, en la transición al túbulo contorneado distal, se ha recuperado aproximadamente el 90% del Na^+ filtrado.

El túbulo contorneado distal (TCD) es la porción de la nefrona que está inmediatamente aguas abajo de la mácula densa y aunque es el segmento más corto de la nefrona (mide unos 5 mm de longitud en humanos), desempeña un papel fundamental en una variedad de procesos homeostáticos, incluida la reabsorción de ClNa , la secreción de potasio, calcio y magnesio. En este segmento, subdividido en dos sub-segmentos funcionalmente distintos, los mecanismos de transporte de Na^+ son diferentes en cada porción. Así, en el TCD más proximal (TCD1) la reabsorción de Na^+ es en gran medida sensible a los diuréticos tiazídicos, lo que implica el cotransportador de NaCl (NCC). Además, este segmento puede reabsorber HCO_3^- a través de un proceso de intercambio de Na-H mediado por el intercambiador Na-H isoforma 2 (NHE2) (130), aunque representa solo el 10% de la reabsorción de Na^+ en el túbulo contorneado distal. La reabsorción de Na^+ en la parte final del túbulo contorneado distal (TCD2), es sensible a la amilorida (131).

El conducto colector (CC) se divide en el conducto colector cortical (CCC), el conducto colector medular externo (CCME) y el conducto colector medular interno (CCMI), y maneja solo alrededor del 1-2% del Na^+ filtrado, aunque el transporte de Na^+ aquí es importante porque es muy variable, ayudando a igualar la excreción de Na^+ con la ingesta del mismo, y porque puede reducir las concentraciones de Na^+ en la orina a niveles muy bajos ($<1 \text{ mM}$), estableciendo grandes gradientes trans-tubulares de Na^+ .

Podemos concluir pues que, en términos cuantitativos, la reabsorción de Na^+ es principalmente una función de la nefrona proximal (túbulo proximal y asa de Henle), mientras que el túbulo contorneado distal y los conductos colectores corticales y

medulares no contribuyen más que a un 10% aproximadamente de la reabsorción total de Na^+ . Sin embargo, debido a la magnitud de la tasa de ultrafiltración, el 10% de la carga filtrada diaria total sigue siendo una cantidad del orden de 50-60 g aproximadamente del Na^+ extracelular rápidamente intercambiable. De hecho, es la reabsorción de Na^+ a lo largo de la nefrona distal la que está altamente regulada, y el fallo de la reabsorción de Na^+ en la nefrona distal es generalmente más perjudicial para la homeostasis del Na^+ que la malabsorción de la nefrona proximal.

El conocimiento de los transportadores es fundamental para comprender el uso clínico de los diuréticos y el cuidado de pacientes con una amplia variedad de problemas, desde el paciente con hipertensión esencial hasta el paciente complejo con cirrosis. Los mecanismos de transporte de sodio a lo largo de la nefrona se han llegado a comprender a través de diversas fuentes:

- Las sulfonamidas, utilizadas como antibióticos después de la Segunda Guerra Mundial, se reconocieron rápidamente por sus efectos saluréticos revelando muchos secretos sobre el transporte de sodio a través de la nefrona (132).

- Los trastornos genéticos también proporcionaron pistas importantes, como el síndrome de Bartter. Este autor inicialmente lo atribuyó a un estado de exceso de aldosterona con resistencia a la angiotensina, pero cuando la adrenalectomía de tres cuartos no resolvió el defecto, se centró en el asa de Henle (133). Las contribuciones posteriores de los fisiólogos ayudaron a distinguir este trastorno del síndrome de Gitelman y ayudaron a definir la interacción de los transportadores en el asa de Henle y el túbulo contorneado distal, pero fueron las caracterizaciones de los genetistas las que ayudaron a identificar mutaciones en varios genes; estos descubrimientos explicaron las sutiles diferencias en el fenotipo de estos trastornos (134).

- El Dr. Liddle invocó en principio a una endocrinopatía para describir una familia con hipertensión severa de inicio temprano e hipocalcemia con renina y aldosterona suprimidas (135), pero en cuanto se caracterizó el canal de sodio epitelial (ENaC), los investigadores demostraron, en los individuos afectados, un defecto en este transportador (136).

Los conocimientos sobre la biología molecular, la estructura, la función y la regulación de cada uno de estos transportadores de sodio han enriquecido nuestra comprensión de la fisiología renal.

En Resumen:

El agua corporal total constituye aproximadamente el 60% del peso corporal, porcentaje que varía en función de la edad, sexo y grasa, y que se distribuye principalmente en dos compartimentos, el intracelular que contiene 2/3 del agua corporal total, y el extracelular (intersticial e intravascular) que contiene el tercio restante, y que ambos compartimentos están en equilibrio osmótico.

Existen otros espacios líquidos en el cuerpo, como las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica, que en situaciones de normalidad son espacios virtuales pero que en circunstancias patológicas pueden contener importantes volúmenes de líquido, como ocurre en la ascitis, derrames pleurales y pericarditis. Otros compartimentos líquidos menores están en el tejido conectivo denso, en el hueso, las articulaciones (líquido sinovial) y en el cerebro (líquido cefalorraquídeo).

El principal objetivo en la regulación del balance de agua es mantener constante la osmolalidad del agua extracelular y, por tanto, la del líquido intracelular, que será idéntica, así como mantener la distribución relativa de agua en los distintos compartimentos. Como ya hemos visto, los mecanismos que regulan el agua son distintos a los que regulan el sodio, y que podemos resumir de la siguiente forma:

- Los mecanismos que regulan el agua, regulan la tonicidad del agua corporal total regulando la osmolalidad plasmática mediante sensores hipotalámicos que actúan sobre la sed y la ADH.

- Los mecanismos que regulan el sodio, tienen como objetivo regular el volumen extracelular, regulando el volumen circulante eficaz (volumen intravascular), mediante sensores situados en el seno carotídeo, atriales y arteriola aferente glomerular, que actúan modificando la excreción renal de sodio, a través del filtrado glomerular, SNS, SRAA, prostaglandinas, péptidos natriuréticos y ADH.

8. PROYECCION CLINICA

A continuación, comentaré brevemente algunas de las situaciones clínicas que se producen cuando se altera la homeostasis del agua y del sodio, sin entrar en el tratamiento de las mismas ya que no es objeto de esta revisión.

Como ya sabemos, es muy importante mantener estable la cantidad de agua en los espacios extracelular (EEC) e intracelular (EIC), así como la concentración de sodio en el EEC, ya que es el determinante de su osmolalidad, y que la gran importancia de esta estabilidad radica en el hecho de que el volumen sanguíneo circulante y, por tanto, la precarga cardíaca y la función circulatoria, dependen de la normalidad del EEC, y que el volumen de las células se mantiene constante porque se mantiene constante la osmolalidad (es decir, la concentración de sodio) del EEC, ya que, si ésta varía, penetra o sale agua de las células. Por ello, el balance hidrosalino está sometido a un riguroso control.

Trastornos del Agua y del Sodio.

Los trastornos del equilibrio del agua y del sodio pueden aparecer tanto en el medio ambulatorio como en el hospitalario y su importancia radica en su frecuencia y en su asociación con una importante comorbilidad, especialmente si no se reconocen de forma precoz, y cuyo tratamiento debe realizarse cuidadosamente por los riesgos que conlleva una corrección inadecuada.

Diversos factores como la deshidratación, la elevada ingesta de agua, la administración de líquidos por vía intravenosa, las pérdidas de grandes cantidades de líquido por vía digestiva, por el sudor o por los riñones, pueden hacer que los volúmenes de líquido intra y extracelulares cambien profundamente. Para comprender y tratar estos trastornos, es preciso recordar que:

1) el agua se difunde libremente entre el espacio intracelular y los espacios extracelulares en respuesta a gradientes de osmolalidad efectiva (tonicidad), por lo tanto, la cantidad de agua en diferentes compartimentos depende de la cantidad de osmoles efectivos en ese compartimento. El soluto principal en el LEC es el ion sodio y en el intracelular es el ion potasio, y el número de cationes siempre es igual al número de aniones en el fluido,

2) las membranas celulares son casi totalmente impermeables a muchos solutos, por lo que el número de osmoles de los líquidos intra y extracelulares se mantiene constante, salvo que se añadan o se pierdan solutos del espacio extracelular.

En la práctica clínica, también es útil recordar que los trastornos del volumen del líquido extracelular son distintos de los trastornos del agua. Las alteraciones del agua reflejan la ganancia o pérdida de agua libre de electrolitos, lo que típicamente resulta en cambios en la osmolalidad plasmática (hiponatremia o hipernatremia), y cuando las pérdidas o ganancias son importantes, pueden ocurrir cambios detectables en el volumen de líquido extracelular. Pero los cambios en el volumen de líquido extracelular, habitualmente denominados simplemente Contracción o Expansión de Volumen, reflejan ganancias o pérdidas de Sodio. El agua a menudo se retiene o se pierde de forma secundaria.

En resumen, el agua se mueve en los espacios corporales siguiendo el gradiente osmótico y el sodio está “confinado” básicamente en el espacio extracelular donde es mayor la osmolalidad, por lo cual se entiende que la principal función fisiológica del sodio sea mantener el volumen de líquido extracelular y, por lo tanto, del volumen circulante efectivo, del cual depende la perfusión tisular sistémica. (Tabla 3).

| COMPARACIÓN DE LOS MECANISMOS REGULADORES DEL SODIO Y DEL AGUA | | |
|--|----------------|---|
| SODIO | | AGUA |
| El Volumen Extracelular | ¿Qué regulan? | La Tonicidad del Agua Corporal Total |
| El Volumen Circulante Eficaz | ¿Qué detectan? | La Osmolalidad Plasmática |
| Detectan cambios en el volumen circulante eficaz: seno carotideo, seno auricular, arteriola aferente. | Detectores | Detectan cambios en la osmolalidad: osmorreceptores hipotalámicos |
| Modifican la excreción renal de Sodio: filtrado glomerular, sistema nervioso simpático, sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, prostaglandinas, péptidos natriuréticos, ADH. | Efectores | Modifican: - La ingesta de agua, mediante la sed - La excreción de agua, por la ADH |

Tabla 3

El Na^+ sérico, junto con los aniones que lo acompañan, explica casi toda la actividad osmótica del suero. La adición de otros solutos al LEC da como resultado un aumento en la osmolalidad medida. Los solutos que son permeables a través de las membranas celulares no causan movimiento de agua y causan hipertonicidad sin deshidratación celular, como en la intoxicación urémica o por etanol. Por el contrario, en la cetoacidosis diabética, cuando la glucosa no puede atravesar libremente las membranas celulares en ausencia de insulina, el agua se mueve desde las células al LEC, lo que provoca deshidratación celular y disminución de la concentración de Na^+ sérica.

8.1. ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO DEL AGUA

La ingesta de agua está regulada por la necesidad de mantener una osmolalidad sérica fisiológica de 280 a 290 mOsm/kg H_2O . La capacidad de diluir y concentrar la orina permite una amplia flexibilidad en el flujo de orina. Un defecto en la capacidad de dilución de la orina junto con una ingesta excesiva de agua conduce a hiponatremia. Un defecto en la capacidad de concentración de la orina con una ingesta inadecuada de agua conduce a hipernatremia. (Figura 16)

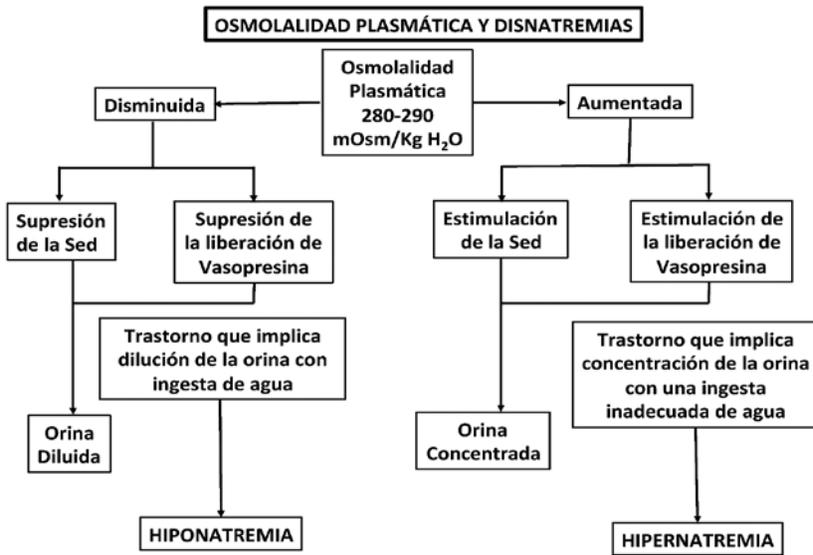


Figura 16

8.1.1. TRASTORNOS HIPONATREMICOS

La hiponatremia se define como una concentración de Na^+ sérica de $<135 \text{ mEq/l}$, que refleja una osmolalidad sérica baja, también denominada hipotonicidad. La causa subyacente de la hiponatremia hipotónica es una alteración en el mecanismo de dilución urinario.

Etiología y Clasificación de la Hiponatremia

Una vez que se determina la situación de hipo-osmolalidad, el siguiente paso es determinar si el paciente está hipovolémico, euvolémico o hipervolémico. (Figura 17)

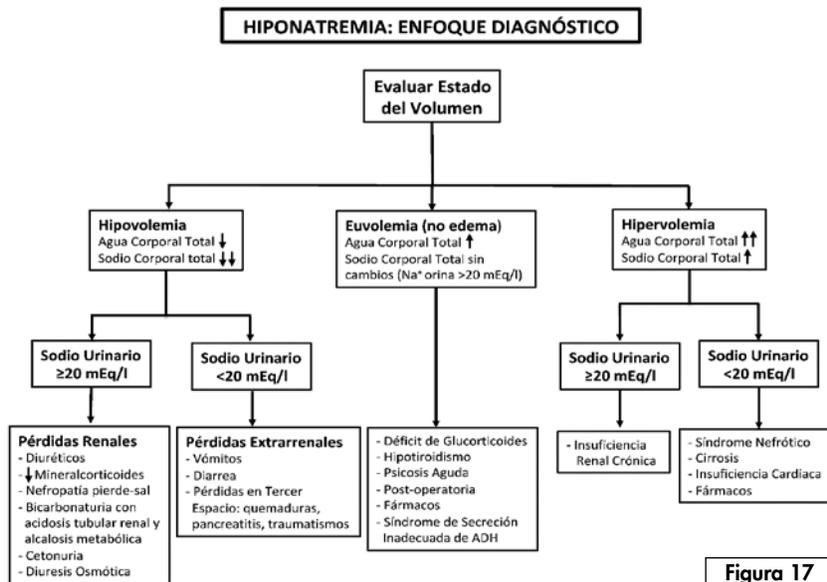


Figura 17

Hipovolemia: hiponatremia asociada con disminución del sodio corporal total y a un déficit de agua, pero el déficit de Na^+ corporal total excede al déficit de agua. Esto ocurre en pacientes con altas pérdidas gastrointestinales y renales de agua y solutos acompañadas de ingesta de agua libre o líquido hipotónico. El mecanismo subyacente es la liberación no osmótica de vasopresina (AVP o ADH) estimulada por la contracción del volumen, que mantiene la secreción de AVP a pesar del estado hipotónico. La medición de la concentración Na^+ en la orina es una herramienta útil para ayudar a diagnosticar estas afecciones.

Causas:

- Pérdidas gastrointestinales, a tercer espacio y en quemaduras. El riñón responde a la contracción del volumen conservando Na^+ y Cl^- . En todos estos casos, la concentración de Na^+ en la orina suele ser inferior a 10 mEq/l y la orina es hiperosmolar.
- Diuréticos. Es una de las causas más comunes de hiponatremia hipovolémica asociada con un nivel alto de Na^+ en la orina.
- Nefropatía pierde sal. Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, tasa de filtrado glomerular (TFG) <15 ml/min, particularmente por enfermedad intersticial. Se caracteriza por hiponatremia e hipovolemia.
- Deficiencia de mineralocorticoides. Se caracteriza por hiponatremia con contracción del volumen de LEC, Na^+ en orina por encima de 20 mEq/l, y niveles elevados de K^+ sérico, urea y creatinina. La disminución del volumen de LEC proporciona el estímulo no osmótico para la liberación de AVP.
- Diuresis osmótica. Los solutos osmóticamente activos no reabsorbibles obligan a la excreción renal de Na^+ y agua, y dan lugar a depleción de volumen: en la diabetes mellitus con glucosuria grave; la diuresis de urea tras la desobstrucción del tracto urinario; en la diuresis de manitol; los cuerpos cetónicos β -hidroxibutirato y acetoacetato también obligan a las pérdidas de electrolitos urinarios y agravan la pérdida renal de Na^+ que se observa en la cetoacidosis diabética, la inanición y la cetoacidosis alcohólica.
- Lavado de sal cerebral. El síndrome de deshidratación salina cerebral se describe principalmente en pacientes con hemorragia subaracnoidea. El defecto principal es la pérdida de sal de los riñones con la subsiguiente contracción de volumen, que estimula la liberación de AVP. No se comprende el mecanismo exacto, pero se postula que el péptido natriurético cerebral aumenta el volumen de orina y la excreción de Na^+ .

Euvolemia: hiponatremia asociada con sodio corporal total normal. La hiponatremia euvolémica es la disnatremia más frecuente en los pacientes hospitalizados. Estos pacientes no tienen signos físicos de aumento o disminución del Na^+ corporal total.

Causas:

- Deficiencia de glucocorticoides. Causa alteración de la excreción de agua en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria. La elevación de AVP acompaña al defecto de excreción de agua resultante de la deficiencia de la pituitaria anterior y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, corticotropina).
- Hipotiroidismo. La hiponatremia ocurre en pacientes con hipotiroidismo grave, que generalmente cumplen con los criterios clínicos de coma mixedematoso. Una disminución del gasto cardíaco conduce a una liberación no osmótica de AVP. Una reducción de la TFG conduce a una disminución de la excreción de agua libre a través de una disminución del suministro a la nefrona distal. Los mecanismos exactos no están claros.
- Psicosis. Los pacientes con psicosis aguda pueden desarrollar hiponatremia. Los fármacos psicógenos, en particular los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se asocian con hiponatremia, pero la psicosis puede causar hiponatremia de forma independiente. El proceso fisiopatológico implica un aumento de la percepción de la sed, un defecto leve en la osmorregulación que hace que se secrete ADH con una osmolalidad más baja, y una respuesta renal mejorada a ADH.
- Hiponatremia post-operatoria. Es generalmente el resultado de una infusión excesiva de agua libre de electrolitos (solución salina hipotónica o dextrosa al 5% en agua) y la presencia de ADH, que evita la excreción de agua. La hiponatremia también puede ocurrir a pesar de la infusión con solución salina casi isotónica (normal) dentro de las 24 horas posteriores a la inducción de la anestesia.
- Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH). A pesar de ser la causa más común de hiponatremia en pacientes hospitalizados, el SIADH es un diagnóstico de exclusión (Tabla 4). Un defecto en la osmorregulación hace que la ADH sea estimulada de manera inapropiada, lo que lleva a la concentración de la orina. Son numerosas las causas de SIADH que van desde alteraciones del SNC, pulmonares, tumores de variada localización e infecciones diversas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE ADH

ESENCIALES

- Disminución de la Osmolalidad Efectiva del LEC (270 mOsm/kg H₂O)
- Inapropiada Concentración Urinaria (> 100 mOsm/kg H₂O)
- Euvolemia Clínica
- Concentración de Na⁺ elevada en condiciones de ingesta normal de Na⁺ y agua
- Ausencia de Insuficiencia Adrenal, Tiroidea, Pituitaria o Renal, o uso de Diuréticos

SUPLEMENTARIOS

- Resultado anormal en el test de sobrecarga de agua (imposibilidad de excretar al menos el 90% de una sobrecarga de agua de 20 ml/kg en 4 horas y/o fallo para reducir la osmolalidad urinaria a < 100 mOsm/kg)
- Niveles séricos de AVP inapropiadamente elevados en relación a la osmolalidad sérica
- Sin corrección significativa del nivel de sodio sérico con expansión de volumen, pero mejoría después de la restricción de líquidos
- Hipouricemia y elevada excreción fraccional de ácido úrico.

Tabla 4

Hipervolemia: hiponatremia asociada con aumento de sodio corporal total. En la hipervolemia, si el agua corporal total aumenta más que el Na⁺ corporal total, se produce hiponatremia.

Causas:

- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Los pacientes edematosos con ICC tienen un volumen intravascular efectivo reducido como resultado de la disminución de la presión arterial media sistémica y del gasto cardíaco. Esta reducción es detectada por los barorreceptores aórticos y carotídeos que activan las vías no osmóticas, lo que da como resultado la liberación de AVP. Además, el estado relativo “hipovolémico” estimula el eje renina-angiotensina y aumenta la producción de noradrenalina, lo que a su vez disminuye la TFG. Esto provoca un aumento de la reabsorción del túbulo proximal y una disminución del suministro de agua al túbulo distal.

La disminución mediada neurohumoralmente en el suministro de líquido tubular a la nefrona distal y un aumento en la secreción de ADH median la hiponatremia al limitar

la excreción de $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ y agua. Además, el gasto cardíaco bajo y los niveles elevados de Angiotensina II son potentes estímulos de la sed.

- Fallo hepático. Los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática también tienen un aumento del volumen de LEC (ascitis, edema). Debido a la dilatación venosa esplácnica, aumenta el volumen plasmático. Los pacientes cirróticos tienen un gasto cardíaco aumentado debido a múltiples fístulas arteriovenosas en su tracto digestivo, pulmones y piel. La vasodilatación y las fístulas arteriovenosas provocan una disminución de la presión arterial media. A medida que aumenta la gravedad de la cirrosis, hay aumentos progresivos de la renina plasmática, norepinefrina, ADH y endotelina y una disminución asociada de la presión arterial media y de la concentración de Na^+ sérica.
- Síndrome nefrótico. La mayoría de los pacientes nefróticos tienen un defecto renal en la excreción de sodio que produce un aumento del volumen circulante efectivo. La hiponatremia aún puede ocurrir en estas últimas condiciones, pero en algunos pacientes con síndrome nefrótico, especialmente aquellos con enfermedad de cambios mínimos, la presión oncótica plasmática baja por hipoalbuminemia, altera las fuerzas de Starling, y lleva a la contracción del volumen intravascular y la estimulación de la ADH con hiponatremia.
- Enfermedad renal crónica avanzada. Los pacientes con una TFG muy reducida, ya sea aguda o crónica, tienen un aumento de la excreción fraccional de Na^+ para mantener el equilibrio salino normal dada la disminución general del número de nefronas funcionales. El edema generalmente se desarrolla cuando el Na^+ ingerido excede la capacidad de los riñones para excretar esta carga. Asimismo, si la ingesta de agua supera el umbral, existe un balance hídrico positivo e hiponatremia.
- Envejecimiento. En personas mayores de 60 años se reduce la osmolalidad urinaria máxima en un 20%. El defecto de concentración no está relacionado con una disminución de la TFG ni con una anomalía en la secreción de ADH.

- Hiponatremia inducida por el ejercicio. Se observa en corredores de larga distancia.
- Fármacos que provocan hiponatremia. Es ya la causa más común de hiponatremia. Los diuréticos tiazídicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los fármacos implicados con mayor frecuencia. La hiponatremia puede estar mediada por análogos de AVP como la desmopresina (DDAVP, 1-desamino-d-arginina VP) que mejoran la liberación de AVP y agentes que potencian la acción de la AVP. En otros casos, se desconoce el mecanismo. El mecanismo de la hiponatremia asociada a la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es multifactorial e incluye pseudohiponatremia (secundaria a aumentos en la concentración de proteínas séricas), translocación (como resultado de la sacarosa en la solución), y verdadera hiponatremia por dilución (secundaria a la retención de agua, particularmente cuando se asocia con lesión renal aguda) (137).

Manifestaciones Clínicas de la Hiponatremia

La mayoría de los pacientes con una concentración de Na^+ sérico superior a 125 mEq/l están asintomáticos. Por debajo de 125 mEq/l, puede producirse dolor de cabeza, letargo, náuseas, ataxia reversible, psicosis, convulsiones y coma como resultado del edema cerebral. En raras ocasiones, la hipotonicidad conduce a un edema cerebral tan severo que aumenta la presión intracerebral, hernia tentorial, depresión respiratoria y muerte. Estos eventos ocurren cuando la hiponatremia se desarrolla muy rápidamente, típicamente en pacientes post-operatorios hospitalizados que reciben diuréticos o líquidos hipotónicos. La hiponatremia grave no tratada tiene una tasa de mortalidad de hasta el 50%. Los síntomas neurológicos en un paciente hiponatremico requieren atención y tratamiento inmediatos. La desmielinización osmótica o mielinolisis pontina central, es otro síndrome neurológico que puede ocurrir en pacientes hiponatremicos como complicación de la corrección de la hiponatremia, el riesgo de desarrollarla está relacionado con la gravedad y cronicidad de la hiponatremia, y rara vez ocurre con una concentración de Na^+ sérico por encima de 120 mEq/l o una hiponatremia de corta duración (<48 horas).

8.1.2. TRASTORNOS HIPERNATREMICOS

La hipernatremia se define como una concentración de Na^+ sérica por encima de 145 mEq/l y refleja la hiperosmolalidad sérica. El mecanismo de concentración renal proporciona el primer mecanismo de defensa contra la depleción de agua y la hiperosmolalidad. Los trastornos de la concentración de orina pueden ser el resultado de una disminución en la liberación de soluto (con disminución de la TFG) o la incapacidad de generar hipertoncicidad intersticial debido a una disminución de la reabsorción de Na^+ y Cl^- en el segmento ascendente del asa de Henle (diuréticos del asa), disminución de la acumulación de urea medular (mala ingesta dietética), o alteraciones en el flujo sanguíneo medular. La hipernatremia también puede resultar de la falta de liberación o respuesta a ADH. La sed es el primer y más importante mecanismo de defensa para prevenir la hipernatremia.

Etiología y clasificación de la Hipernatremia

Los pacientes con hipernatremia se clasifican en tres categorías amplias según el estado del volumen. (Figura 18).

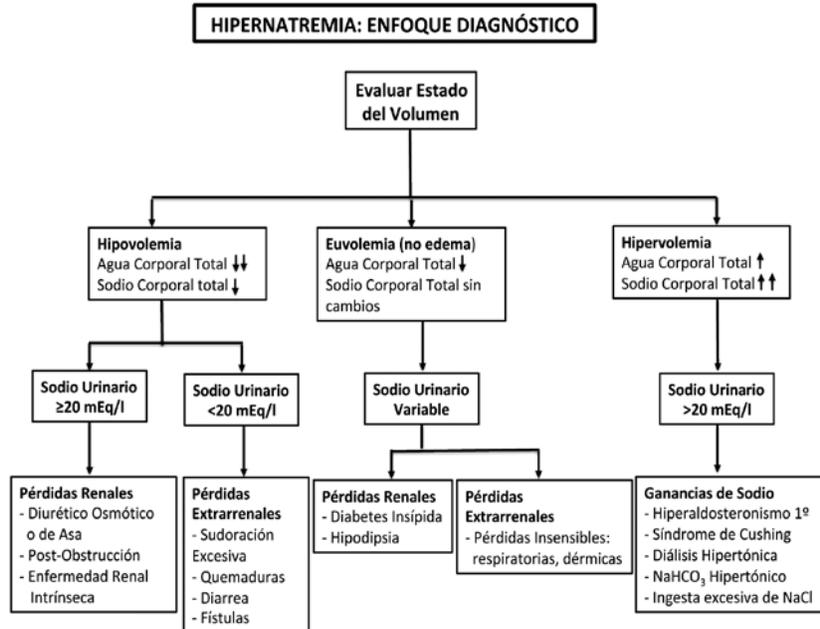


Figura 18

Hipovolemia: hipernatremia asociada con bajo sodio corporal total. Los pacientes con hipernatremia hipovolémica sufren pérdidas tanto de Na^+ como de agua, pero con una pérdida de agua relativamente mayor. En el examen físico, hay signos de hipovolemia, que incluyen hipotensión ortostática, taquicardia, venas del cuello colapsadas, escasa turgencia de la piel y alteración del estado mental. Los pacientes generalmente tienen pérdida de agua hipotónica renales o del tracto gastrointestinal (en este caso la concentración de Na^+ en orina será baja).

Euolemia: hipernatremia asociada con sodio corporal normal. La mayoría de los pacientes con hipernatremia secundaria a la pérdida de agua están euolémicos con Na^+ corporal total normal, porque la pérdida de agua sin Na^+ no conduce a una contracción manifiesta del volumen, a menos que sea grave. La pérdida de agua no tiene por qué resultar en hipernatremia a menos que no vaya acompañada de ingesta de agua. Debido a que la hipodipsia es poco común, la hipernatremia generalmente se desarrolla solo en personas que no tienen acceso al agua y en niños muy pequeños, y ancianos que pueden tener una percepción alterada de la sed. La pérdida de agua extrarrenal ocurre en la piel y el tracto respiratorio en estados febriles u otros estados hipermetabólicos y se asocia con una osmolalidad urinaria alta porque la respuesta osmorreceptora-AVP-renal está intacta. La concentración de Na^+ en orina varía con la ingesta. La pérdida de agua renal que conduce a la hipernatremia euolémica se debe a un defecto en la producción o liberación de ADH (diabetes insípida central) o a un fallo del conducto colector para responder a la hormona (diabetes insípida nefrogénica). La defensa contra el desarrollo de hiperosmolalidad requiere la estimulación adecuada de la sed y la capacidad del paciente para responder bebiendo agua.

Hipervolemia: hipernatremia asociada con aumento de sodio corporal total. Es la forma menos común de hipernatremia. Es el resultado de la administración de soluciones hipertónicas como NaCl al 3% y NaHCO_3 para el tratamiento de la acidosis metabólica, la hiperpotasemia y la parada cardiorrespiratoria. También puede resultar de una diálisis inadvertida contra un dializado con una concentración alta de Na^+ o del consumo de tabletas de sal.

La hipernatremia terapéutica también se está volviendo común a medida que las soluciones salinas hipertónicas han surgido como una alternativa al manitol para el tratamiento del aumento de la presión intracraneal (138). La hipernatremia también se reconoce cada vez más en pacientes hospitalizados con insuficiencia renal e hipoalbuminemia que están edematosos y con incapacidad de concentrar la orina.

Manifestaciones Clínicas de la Hipernatremia

Los signos y síntomas se relacionan principalmente con el sistema nervioso central (SNC) e incluyen estado mental alterado, letargo, irritabilidad, inquietud, convulsiones (generalmente en niños), espasmos musculares, hiperreflexia y espasticidad. También pueden producirse fiebre, náuseas o vómitos, dificultad para respirar y sed intensa. En los niños, la mortalidad por hipernatremia aguda varía del 10% al 70%, y hasta dos tercios de los supervivientes tienen secuelas neurológicas. Por el contrario, la mortalidad en pacientes con hipernatremia crónica es del 10%. En los adultos, la concentración de Na^+ sérica por encima de 160 mEq/l se asocia con una mortalidad del 75%, aunque esto puede reflejar comorbilidades asociadas en lugar de hipernatremia. En pacientes con enfermedad renal crónica, la hipernatremia crónica se asocia de forma independiente con una mayor mortalidad.

8.2. ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO DEL SODIO

La Organización Mundial de la Salud recomienda una ingesta de sal de hasta 5 gramos al día, objetivo que comparte España, aunque el consumo actualmente es casi el doble (9,9 gramos diarios). Según la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), más del 80% de la población española consume más sal de la recomendada y ésta se ingiere fundamentalmente a través de la alimentación.

Las pérdidas o ganancias de NaCl se reflejan en cambios en el volumen de líquido extracelular (LEC), denominados simplemente como Contracción de Volumen o Expansión de Volumen, y en la práctica clínica es útil ver estos trastornos del LEC como distintos de los trastornos del agua.

8.2.1. CONTRACCIÓN DEL VOLUMEN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR (LEC)

La Contracción de Volumen de LEC suele deberse a pérdidas de sodio que superan a la ingesta del mismo. Estas pérdidas pueden ser renales o extrarrenales a través del tracto gastrointestinal, la piel y los pulmones, o por secuestro en un tercer espacio. Esta reducción de volumen se produce tanto en el espacio intersticial como en el intravascular. Las principales causas de Contracción de Volumen de LEC, se pueden ver en la Tabla 5.

PRINCIPALES CAUSAS DE CONTRACCIÓN DEL VOLUMEN DE LIQUIDO EXTRACELULAR

| RENALES | EXTRARRENALES |
|--|--|
| <p>Diuréticos</p> <p>Alteraciones Tubulares</p> <p><i>Genéticas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Bartter Síndrome de Gitelman Pseudohipopaldosteronismo tipo I <p><i>Adquiridas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fracaso Renal Agudo Fase de recuperación de fallo renal agudo oligúrico Liberación de Obstrucción del Tracto Urinario <p>Alteraciones Hormonales y Metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia o Resistencia Mineralcorticoide Insuficiencia Adrenal Primaria Hipopaldosteronismo Hiporreninémico <ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus Enfermedades Intersticiales Renales Crónicas Diuresis de Solutos <p>Pérdidas Renales de Agua</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes Insípida: Central y Nefrogénica | <p>Pérdidas Gastrointestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> Vómitos Aspiración Nasogástrica <p>Diarrea</p> <ul style="list-style-type: none"> Neostomía y Colostomía <p>Pérdidas Dérmicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Sudoración Enfermedad Exudativa de la Piel <p>Pérdidas a Tercer Espacio</p> <ul style="list-style-type: none"> Ascitis Derrame Pleural Hidrotórax Obstrucción Intestinal <p>Hemorragia</p> <ul style="list-style-type: none"> Interna Externa |

Tabla 5

Causas Renales

En situación normal, las pequeñas cantidades de sodio que se excretan en la orina en relación con la carga filtrada, dependen de mecanismos de reabsorción tubular intactos para ajustar la excreción urinaria de sodio con objeto de mantener la homeostasis del líquido extracelular (LEC), es decir, la excreción de sodio se ajusta a la ingesta y, por ello, la eliminación urinaria de sodio en un individuo normal es un excelente marcador del contenido de sodio de la dieta.

El deterioro de la integridad de estos mecanismos puede resultar en una significativa reducción del volumen de líquido extracelular.

Uso de Diuréticos

La mayoría de los diuréticos de uso generalizado inhiben las vías de transporte de sodio a lo largo de la nefrona. Los diuréticos pueden causar pérdida renal de sodio, contracción de volumen y alteraciones metabólicas ácido-base.

Trastornos tubulares genéticos y adquiridos

La reabsorción tubular de sodio puede verse alterada en varios trastornos genéticos que incluyen el síndrome de Bartter y el síndrome de Gitelman. Estos trastornos autosómicos recesivos son causados por mutaciones de los transportadores de sodio y provocan pérdida de sodio, contracción de volumen y alcalosis metabólica hipopotasémica. El pseudohipoaldosteronismo tipo 1 es otro trastorno hereditario poco común, caracterizado por pérdida de sodio y acidosis metabólica hiperpotasémica y está causado por mutaciones en el canal de sodio epitelial (ENaC).

Los trastornos tubulares adquiridos que pueden acompañarse de pérdida de sal incluyen el fracaso renal agudo (FRA), durante la fase de recuperación del FRA oligúrico y tras la resolución de la obstrucción urinaria.

Alteraciones Hormonales y Metabólicas

Los estados de resistencia y deficiencia de mineralocorticoides a menudo conducen a pérdida de sodio. Esto puede ocurrir en la insuficiencia adrenal primaria (enfermedad de Addison) y en el hipoaldosteronismo hiporreninémico. La pérdida de sal también se puede observar en las enfermedades renales tubulares e intersticiales crónicas. La hiperglucemia grave o los niveles elevados de urea en sangre durante la liberación de una obstrucción del tracto urinario pueden provocar una pérdida renal obligatoria de sodio y agua secundaria a glucosuria o diuresis por urea, respectivamente.

Pérdida Renal de Agua

La Diabetes Insípida (DI) representa un espectro de enfermedades resultantes de la deficiencia de ADH (Diabetes Insípida Central) o resistencia tubular a la ADH (Diabetes Insípida Nefrogénica). Las causas más frecuentes de poliuria por DI nefrogénica en adultos son la

ingestión crónica de litio, la hipercalcemia y, con menos frecuencia, la hipopotasemia. En estos trastornos, se altera la reabsorción tubular de agua sin solutos, lo que generalmente da como resultado un efecto menor sobre el volumen de LEC porque, a diferencia del sodio, hay una cantidad relativamente menor de agua corporal total en el compartimento de LEC en comparación con el compartimento de líquido intracelular (LIC).

Causas Extrarrenales

Pérdidas Gastrointestinales

Aproximadamente de 3 a 6 litros de líquido y jugos digestivos se secretan diariamente por todo el tracto gastrointestinal, y la mayor parte de este líquido se reabsorbe. Los vómitos o la aspiración nasogástrica pueden provocar una pérdida de volumen que suele ir acompañada de alcalosis metabólica, mientras que la diarrea puede provocar una depleción de volumen acompañada de acidosis metabólica.

Pérdidas Dérmicas

El sudor es típicamente hipotónico, lo que provoca una mayor pérdida de agua que de sal. La producción de sudor puede ser excesiva a alta temperatura ambiente o con ejercicio prolongado en climas cálidos y húmedos y puede conducir a una disminución del volumen de LEC. La pérdida de la barrera cutánea por quemaduras y lesiones cutáneas exudativas, puede conducir a una disminución significativa del volumen de LEC.

Secuestro en Tercer Espacio

La acumulación de fluidos corporales en espacios potenciales que no están en equilibrio hemodinámico con el compartimento de LEC, puede causar una depleción de volumen. Esta acumulación patológica, a menudo denominada secuestro en tercer espacio, incluye ascitis, hidrotórax y obstrucción intestinal, con acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, el espacio pleural y los intestinos, respectivamente, lo que conduce a una pérdida significativa de volumen de LEC. La pancreatitis grave puede provocar acumulaciones de líquido retroperitoneal.

Hemorragia

Las hemorragias que ocurren internamente (ej., sangrado de varices esofágicas) o externamente (ej., traumatismos) pueden provocar una pérdida significativa de volumen de líquido extracelular.

Manifestaciones Clínicas de la Contracción de Volumen de Líquido Extracelular

El espectro de las manifestaciones clínicas de la contracción de volumen de LEC depende de la cantidad y de la velocidad de la pérdida de volumen de LEC y de las respuestas vasculares y renales a esa pérdida.

Los síntomas suelen ser inespecíficos y pueden variar desde síntomas posturales leves, sed, calambres musculares y debilidad hasta somnolencia y alteraciones mentales cuando hay una importante pérdida de volumen. (Tabla 6)

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA CONTRACCIÓN DEL VOLUMEN DE LIQUIDO EXTRACELULAR

Pérdida de Volumen Leve-Moderada

- Sed
- Retraso en el relleno capilar
- Mareos posturales, debilidad
- Sequedad de mucosas
- Frialidad de extremidades
- Venas periféricas colapsadas
- Taquipnea
- Taquicardia con frecuencia cardíaca >100 lpm
- Hipotensión postural
- Oliguria

Pérdida de Volumen Severa y Shock Hipovolémico

- Disminución del nivel de conciencia (o pérdida de conocimiento)
- Cianosis periférica
- Turgencia de la piel disminuida
- Taquicardia extrema, pulso débil
- Hipotensión (PAS < 100 mmHg)

Tabla 6

La exploración física puede revelar taquicardia, piel fría, hipotensión postural o en decúbito y reducción de la diuresis, según el grado de pérdida de volumen. La presión venosa yugular baja (≤ 5 cm H₂O) es compatible con la depleción de volumen. Sin embargo, la presión venosa yugular puede estar elevada en pacientes con hipertensión pulmonar o cuando el volumen sanguíneo arterial efectivo es bajo. La ausencia de síntomas o hallazgos físicos discernibles no excluye la depleción de volumen, y puede ser necesaria la monitorización hemodinámica.

8.2.2. EXPANSIÓN DEL VOLUMEN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR.

La expansión del volumen de líquido extracelular suele deberse a la retención renal de sodio y agua. El edema generalizado es el resultado de un aumento aparente del volumen de líquido intersticial, con mayor frecuencia en respuesta a insuficiencia cardíaca, cirrosis con ascitis y síndrome nefrótico. El aumento de peso de varios kilogramos suele preceder al edema clínicamente aparente. El exceso de líquido puede acumularse en las cavidades peritoneal (ascitis) y pleural (derrame pleural). Patogénesis: la retención renal de sodio y agua, secundaria a un menor llenado arterial, conduce a una alteración de la hemodinámica capilar que favorece el movimiento de líquidos desde el compartimento intravascular hacia el intersticio. En general, estos dos procesos explican la formación de edemas.

Como sabemos, el intercambio de líquido entre el plasma y el intersticio está determinado por las presiones hidrostática y oncótica en cada compartimento. El exceso de líquido intersticial se debe a una disminución de la presión oncótica plasmática o a un aumento de la presión hidrostática capilar, es decir, el edema es el resultado de un aumento en el movimiento del fluido desde el compartimento intravascular al espacio intersticial o una disminución del movimiento del fluido desde el espacio intersticial al compartimento intravascular, o ambos. Por tanto, el grado de acumulación de líquido intersticial determinado por la velocidad de eliminación de líquido por los vasos linfáticos es un factor determinante del edema. Las principales causas de Expansión del Volumen de LEC, se pueden ver en la Tabla 7.

Retención Renal de Sodio.

El mecanismo para el mantenimiento de la expansión del volumen de líquido extracelular (LEC) y la formación de edema es la retención renal de sodio, que puede ser primaria o secundaria en respuesta a la reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo.

PRINCIPALES CAUSAS DE EXPANSIÓN DEL VOLUMEN DE LIQUIDO EXTRACELULAR

Retención Renal de Sodio Primaria

Fracaso Renal Agudo

Enfermedad Renal Crónica Avanzada

Enfermedades Glomerulares

Retención Renal de Sodio Secundaria*

Insuficiencia Cardiaca

Cirrosis

Síndrome Nefrótico

Edema Idiopático

Edema Inducido por Fármacos

Embarazo

* Secundaria a una reducción del volumen de sangre arterial efectivo (llenado arterial insuficiente)

Tabla 7

1) Retención Renal de Sodio Primaria.

Un defecto primario en la excreción renal de sodio puede ocurrir en el fracaso renal agudo (FRA), en la enfermedad renal crónica (ERC) y en las enfermedades glomerulares. Los pacientes con FRA tienen una capacidad limitada para excretar sodio y agua. La ERC avanzada puede conducir a la retención de sodio y agua por reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG). La retención renal de sodio primaria caracteriza a algunas formas de glomerulonefritis y ocurre a través de mecanismos no completamente comprendidos, en presencia de un sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) relativamente suprimido, pero con frecuencia con una tasa de filtración glomerular disminuida.

El exceso de mineralocorticoides o el aumento de la actividad mineralocorticoide se asocian con retención de sodio. Sin embargo, debido al “escape” de mineralocorticoides, la manifestación clínica suele ser hipertensión más que hipervolemia. En individuos sanos, la

administración de mineralocorticoides en dosis altas, inicialmente aumenta la retención renal de sodio, de modo que aumenta el volumen de líquido extracelular. Sin embargo, posteriormente cesa la retención renal de sodio, se produce una diuresis espontánea, se restablece el equilibrio de sodio y no hay edema detectable. Este escape de sodio mediado por mineralocorticoides explica por qué el edema no es un rasgo característico del hiperaldosteronismo primario. El mecanismo fisiopatológico del escape de mineralocorticoides implica un aumento de la tasa de filtración glomerular y una reducción de la reabsorción de sodio y agua en los túbulos proximales, que conduce a un aumento en el suministro de sodio y agua al sitio de acción de la aldosterona en la nefrona distal, que anula la reabsorción de sodio de la aldosterona. Otros mecanismos que también contribuyen son:

- a) la disminución de la expresión de los cotransportadores de NaCl tubulares distales sensibles a tiazidas,
- b) el aumento de la secreción de péptido atrial natriurético (ANP) inducido por hipervolemia, y
- c) la natriuresis por presión.

Estos estados se caracterizan típicamente por hipertensión y no por edema.

2) *Retención Renal de Sodio Secundaria.*

Aproximadamente el 85% de la sangre circula en el lado venoso de baja presión de la circulación y el 15% en la circulación arterial de alta presión. Podría producirse un aumento en el volumen sanguíneo total, incluso cuando hay un llenado insuficiente de la circulación arterial, si el aumento en el volumen sanguíneo total es causado principalmente por la expansión del compartimento venoso, como resultado de una disminución del gasto cardíaco (como ocurre en la IC de bajo gasto) o como resultado de la disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) (como ocurre en la cirrosis, por disminución de la resistencia vascular en la circulación esplácnica). Dado que la presión arterial está determinada por el producto del

gasto cardíaco y la RVS, ambos estados se caracterizarían por una disminución de la presión arterial por debajo del punto de ajuste del riñón. Por lo tanto, la retención renal de sodio desencadenada por un llenado insuficiente de las arterias (presión arterial menor que el punto de ajuste de presión) sería una respuesta compensatoria necesaria para restaurar la integridad circulatoria arterial.

En estas situaciones de disminución del llenado arterial, la hipotensión es detectada por los receptores de estiramiento arterial, que conduce a la activación de las vías eferentes de la homeostasis del volumen de líquido corporal. Concretamente, una disminución en el tono glosofaríngeo y vagal de los receptores carotídeo y aórtico al sistema nervioso central (SNC) conduce a un rápido aumento de la actividad simpática con activación asociada del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y liberación (no osmótica) de vasopresina. Además, una disminución de la presión en los barorreceptores renales y la disminución del suministro de NaCl a la mácula densa aumentan la secreción de renina y, por lo tanto, de la angiotensina II y la aldosterona. El aumento resultante de la RVS y la retención renal de sodio y agua atenúa el llenado insuficiente de las arterias y tiende a restaurar la perfusión arterial. Juntas, estas acciones mantienen la integridad circulatoria arterial y restauran la perfusión de los órganos vitales a expensas de la expansión del volumen de líquido extracelular y el edema.

Manifestaciones Clínicas de la Expansión del Volumen de Líquido Extracelular

Las manifestaciones clínicas de la expansión de volumen de líquido extracelular hay que verlas en el contexto de la enfermedad subyacente. El signo cardinal de la retención de sodio es el edema. Debido a que el sodio permanece en el líquido extracelular, es este el compartimento que se expande, siendo el edema el signo de expansión del espacio intersticial, con o sin expansión del volumen plasmático.

Una historia de enfermedad arterial coronaria, hipertensión o cirrosis hepática, puede señalarnos el mecanismo subyacente de

la formación de edema. Los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda pueden presentar disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. Los pacientes con insuficiencia cardíaca derecha o insuficiencia biventricular pueden presentar aumento de peso e hinchazón de las extremidades inferiores. La exploración física revela un aumento de la presión venosa yugular, crepitaciones pulmonares, un tercer ruido cardíaco o edema periférico.

Los pacientes nefróticos se presentan clásicamente con edema periorbitario, o edema generalizado con anasarca en aquellos con enfermedad renal grave. Los pacientes con cirrosis tienen ascitis y edema de miembros inferiores causado por hipertensión portal e hipoalbuminemia. El examen físico puede revelar estigmas de hepatopatía crónica y esplenomegalia.

9. DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO HIDROSALINO

Los trastornos del metabolismo del agua y del sodio, son situaciones que ponen a prueba la capacidad diagnóstica del clínico. Aunque el agua corporal total o de los diversos espacios, y la dotación de sodio pueden ser valorados en la clínica, en general, no suelen hacerse a la cabecera del paciente. Por ello, la información que se utiliza es indirecta, ya que consiste en una serie de datos clínicos u obtenidos con maniobras asequibles, y análisis que dan idea del volumen de agua, de la cantidad de sodio del espacio extracelular (EEC), y de la dotación de agua de las células. En principio la cantidad de agua y de sodio en el EEC son paralelas, pero, en todo caso, la determinación de la natremia permite detectar la desproporción entre ambas.

Además de la historia clínica y de la exploración (presencia de edema y aumento de peso, turgencia de la piel, hidratación de las mucosas, ingurgitación yugular y otras manifestaciones de insuficiencia cardíaca, signos de gasto cardíaco bajo, presión venosa central, etc.), para el diagnóstico de estos trastornos nos valemos de los siguientes datos analíticos (Tabla 8):

- Elevación o disminución del hematocrito y de la albúmina sérica.
- Concentración urinaria de Sodio
- Osmolalidad urinaria
- Proporción NUS/Creatinina plasmática, en mg/dl. (NUS: Nitrógeno Ureico en Sangre)
- Excreción Fraccional de Sodio, que se calcula según la siguiente fórmula:
- $EFNa = (UNa \times Pcreat / Ucreat \times PNa) \times 100$
- (UNa y Ucreat son las concentraciones urinarias de sodio y creatinina respectivamente, y PNa y Pcreat son las concentraciones séricas de sodio y creatinina respectivamente).
- La EFNa es un excelente reflejo del estado del volumen extracelular, cuando la función tubular es normal.

Otras fórmulas que utilizamos en Nefrología son:

- La osmolalidad sérica calculada:

$2[\text{Na}^+] + \text{nitrógeno ureico en sangre (BUN) (mg/dl)/2,8} + \text{glucosa (mg/dl)/18}$.

- Una estimación del agua sérica se puede obtener a partir de la siguiente fórmula:
- Contenido de agua en suero (%) = $99,1 - (0,1 \times L) - (0,07 \times P)$ donde L y P se refieren a la concentración total de lípidos y proteínas (en gramos por litro), respectivamente.
- Aclaramiento de agua libre:
 $\text{CH}_2\text{O} = V(1 - \text{OsmOrina/OsmPlasma})$, donde V es el volumen de orina.
- Calculo del agua corporal total:
- Exceso de agua = $0,6 \text{ peso} \times (1 - \text{Sodio observado}/140)$
- Déficit de agua = $0,6 \text{ peso} \times (\text{Sodio observado} - 1/140)$ donde, Sodio observado es la concentración de sodio observada (en mEq/l) y peso es el peso corporal (en Kg). Un cambio de 10 mEq/l de sodio sérico en un individuo de 70 Kg es equivalente a un cambio de 3 litros en agua libre.

DIAGNOSTICO DE LOS TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO HIDROSALINO: ANÁLISIS Y FÓRMULAS

- Elevación o disminución del hematocrito y de la albúmina sérica.
- Concentración urinaria de Sodio
- Osmolalidad urinaria
- Proporción NUS/Creatinina plasmática. (NUS: Nitrógeno Ureico en Sangre)

Excreción Fraccional de Sodio:

$$\text{EF}_{\text{Na}} = (\text{U}_{\text{Na}} \times \text{P}_{\text{creat}} / \text{U}_{\text{creat}} \times \text{P}_{\text{Na}}) \times 100$$

(U_{Na} y U_{creat} son las concentraciones urinarias de sodio y creatinina respectivamente, y P_{Na} y P_{creat} son las concentraciones séricas de sodio y creatinina respectivamente).

Osmolalidad Sérica Calculada:

$$2[\text{Na}^+] + \text{nitrógeno ureico en sangre (NUS) (mg/dl)/2,8} + \text{glucosa (mg/dl)/18}$$

Estimación del Agua Sérica:

$$\text{Contenido de agua en suero (\%)} = 99,1 - (0,1 \times L) - (0,07 \times P)$$

(donde L y P se refieren a la concentración total de lípidos y proteínas en gramos por litro)

Aclaramiento de Agua Libre:

$$\text{CH}_2\text{O} = V(1 - \text{OsmOrina/OsmPlasma}), V \text{ es el volumen de orina.}$$

Calculo del Agua Corporal Total:

$$\text{Exceso de agua} = 0,6 \text{ peso (Kg)} \times (1 - \text{Sodio observado}/140)$$

$$\text{Déficit de agua} = 0,6 \text{ peso (Kg)} \times (\text{Sodio observado} - 1/140)$$

Tabla 8

En situaciones de hipovolemia o contracción de volumen, suele haber un aumento del hematocrito y de la albúmina, una concentración de sodio en orina inferior a 20 mEq/l; una osmolalidad urinaria superior a 450 mOsm/kg; una proporción NUS/Creatinina plasmática superior a 20:1; y una excreción fraccional de sodio inferior al 1%.

Los estados edematosos pueden ser situaciones similares a la disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo, es decir, a la hipovolemia y, por ello, las alteraciones analíticas pueden ser similares a las que se ven en los estados de contracción de volumen, es decir, disminución de la concentración de sodio en orina, aumento de la osmolalidad urinaria, desproporción entre los aumentos de urea y creatinina y elevación del hematocrito, excepto en la cirrosis, en la que la síntesis de urea está disminuida y, por lo tanto, su concentración en plasma es baja. La alteración electrolítica más frecuente en los estados edematosos es la hiponatremia, especialmente en la cirrosis y la insuficiencia cardiaca, que se agrava por el uso de diuréticos. En ambas situaciones la hiponatremia es un marcador de mal pronóstico.

Como he comentado previamente, las pruebas analíticas nos dan una imagen indirecta de lo que está ocurriendo en el organismo:

- en los estados de contracción del volumen de LEC, el aumento del hematocrito (hemoconcentración) y el aumento de la concentración de albúmina sérica, que pueden observarse al comienzo de la misma, pueden prestarse a confusión en caso de anemia o hipoalbuminemia causadas por una enfermedad concomitante.
- La relación entre el nitrógeno ureico en sangre (NUS) y la creatinina sérica, que en individuos sanos es de aproximadamente 10 a 20:1, en estados de contracción de volumen esta relación puede aumentar debido al aumento diferencial asociado con la reabsorción de urea en el túbulo colector. Varias condiciones clínicas afectan a esta proporción: por ej. la hemorragia gastrointestinal superior y los corticosteroides aumentan la producción de urea, aumentando la proporción NUS/Creatinina, y tanto la desnutrición como la enfermedad hepática disminuyen la

producción de urea, por lo que esta relación es poco útil en estas situaciones.

- Igual ocurre con la osmolalidad y la densidad de la orina que suelen estar elevadas en situaciones de hipovolemia, pero pueden alterarse por una enfermedad renal subyacente que lleva a pérdida renal de sodio, o por el uso concomitante de diuréticos o en la diuresis de solutos.

El objetivo del tratamiento en los estados de contracción de volumen del líquido extracelular, es reemplazar el déficit de líquido y las pérdidas continuas con un líquido que se parezca al líquido perdido. El primer paso es determinar la urgencia de la condición hipovolémica. En hipovolemia grave o shock hipovolémico, debe iniciarse un tratamiento inmediato, con monitorización de la presión venosa central.

El manejo de los estados de expansión del volumen del líquido extracelular consiste en reconocer y tratar la causa subyacente e intentar lograr un balance de sodio negativo, teniendo siempre en cuenta que la expansión del volumen de LEC puede haber ocurrido para compensar el llenado insuficiente de las arterias, como en la insuficiencia cardíaca y en la cirrosis, por tanto, es necesario un enfoque sensato para evitar una caída precipitada del gasto cardíaco y la perfusión tisular. En general, la eliminación rápida del exceso de líquido solo es necesaria en situaciones potencialmente mortales, como el edema pulmonar y la hipertensión inducida por hipervolemia.

La estimación de la magnitud del déficit o sobrecarga de volumen es imprecisa en la práctica clínica habitual, por lo que el médico debe guiarse por la anamnesis y el examen físico, apoyado por los datos analíticos, para dilucidar la causa de la hipovolemia o de la hipervolemia, y un componente clave del éxito del tratamiento es la monitorización frecuente y el ajuste de la terapia, es decir, la evolución y respuesta del paciente al tratamiento.

Insuficiencia Renal Crónica e Insuficiencia Renal Crónica Terminal

Hay una condición clínica en la que se alteran todos los mecanismos homeostáticos y las funciones excretoras, que es la

enfermedad renal crónica avanzada, situación esta en la que acaban alterándose todos los órganos y sistemas. Las complicaciones de la enfermedad renal crónica pueden dividirse, por razones prácticas, en trastornos hidroelectrolíticos y ácido-básicos, y en trastornos del metabolismo y de las funciones de órganos y sistemas asociados con la disfunción renal.

Complicaciones hidroelectrolíticas y ácido-básicas: sobrecarga o reducción de volumen; hiper e hipopotasemia; hipocalcemia; hiperfosfatemia; hipermagnesemia; acidosis y alcalosis metabólica.

Trastornos del metabolismo y de las funciones de órganos y sistemas: hipertensión; osteodistrofia renal; anemia; trastornos del metabolismo lipídico, coagulopatía; pericarditis; trastornos gastrointestinales; neuropatía y encefalopatía; trastornos del sueño; disfunción sexual; trastornos psicológicos; trastornos inmunitarios; complicaciones dermatológicas.

Respecto al metabolismo del agua, la capacidad limitada de los riñones enfermos para excretar una orina concentrada o diluida puede favorecer el desarrollo de hipo e hipernatremia, ya que se afecta en gran medida el mecanismo de concentración urinaria y, por tanto, la respuesta a la reducción de volumen o a la privación de agua se altera más que la capacidad para excretar una sobrecarga de agua.

Cuando la insuficiencia renal evoluciona hacia la fase terminal, es necesario hacer tratamiento renal sustitutivo (TRS) con cualquiera de las técnicas disponibles: diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal. Todas las técnicas de TRS son relativamente jóvenes, ya que se desarrollaron a mediados del siglo XX. En las últimas décadas se han ido perfeccionando y mejorando sus resultados, siendo técnicas de uso rutinario en la actualidad.

El manejo de la sobrecarga de líquidos es un problema complejo en el cuidado de pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis, por las alteraciones hemodinámicas relacionadas con la ultrafiltración, con mayor riesgo de arritmias cardíacas y posibles lesiones orgánicas. En estos pacientes la tasa neta de ultrafiltración debe prescribirse en función del peso corporal del paciente en ml/kg/hora con una estrecha

monitorización de la hemodinámica del paciente. El enfriamiento del dializado y los perfiles personalizados de sodio pueden prevenir la inestabilidad hemodinámica y facilitar la eliminación de grandes volúmenes de líquido.

Sin embargo, los efectos de esta estrategia sobre las lesiones orgánicas están menos estudiados en pacientes críticos con fracaso renal agudo oligúrico tratados con técnicas de reemplazo renal continuo, en los que el problema del manejo de la sobrecarga de líquidos se amplifica. En estos pacientes las altas tasas de ultrafiltración se asocian con mayor mortalidad, con un mayor riesgo de lesión isquémica del corazón, cerebro, riñón e intestino, como se ha podido comprobar en estudios observacionales, por lo que es preciso realizar ensayos aleatorizados para examinar si las tasas moderadas de ultrafiltración se asocian con una reducción de riesgo de inestabilidad hemodinámica, lesión de órganos y mejores resultados (139).

EPÍLOGO

Homer Smith en 1961 afirmó: “La responsabilidad de mantener la composición del medio interno ... recae en los riñones. No es exagerado decir que la composición de los fluidos corporales está determinada, no por lo que se absorbe por la boca sino por lo que mantienen los riñones; son los maestros químicos de nuestro entorno interno” (140).

Para muchos nefrólogos de mi generación, entre los que me incluyo, el interés inicial en la Nefrología fue el resultado de la atracción por las alteraciones clínicas de líquidos y electrolitos y por los complejos mecanismos fisiopatológicos subyacentes. En la formación y práctica de la Nefrología moderna, hay varios factores que reducen la familiaridad de los médicos con los fundamentos de la fisiología renal.

- con frecuencia, las consultas de Nefrología en los hospitales se centran en el manejo del fracaso renal agudo y en el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal terminal (ERCT), con menos consultas por alteraciones hidro-electrolíticas y del equilibrio ácido-base.
- la presión asistencial de la práctica hospitalaria y en la atención ambulatoria de los pacientes con ERC y ERCT a menudo hace que sea difícil concentrarse en los mecanismos fisiológicos, incluso cuando se recurre a los nefrólogos para que ayuden a controlar los trastornos electrolíticos y ácido-básicos.
- la formación en la investigación moderna renal no se presta al desarrollo de una comprensión profunda de la fisiología renal, poniéndose un mayor énfasis en la investigación de orientación clínica y un menor énfasis en la fisiología básica. Los nefrólogos que se embarcan en una investigación básica a menudo se enfocan en determinadas rutas moleculares o estudios genéticos, que no enfatizan la fisiología de los sistemas de la homeostasis renal.

La comunidad nefrológica ha realizado diversos esfuerzos para volver a conectar a los médicos en formación y a los estudiantes de Medicina con la fisiología renal (141).

El más reciente de ellos ha sido el realizado por la Sociedad Americana de Nefrología a través de su revista “Clinical Journal of

American Society of Nephrology”, que desde julio de 2014 a diciembre de 2015 publicó una serie de artículos de revisión “diseñados para reconectar a los nefrólogos clínicos y a los residentes de la especialidad con los fundamentos de la fisiología y fisiopatología renal”, con la intención de “dar respuesta a las preguntas planteadas originalmente por Claude Bernard (16) a mediados del siglo XIX: “¿Cómo mantiene el riñón la constancia del medio interno?” ¿Cómo mantiene el riñón la osmolalidad sérica, el potasio, el pH, el calcio y el volumen general constantes frente a los constantes desafíos ambientales?”

Dirigidos por Mark L. Zeidel, Melanie P. Hoenig, and Paul M. Palevsky un distinguido grupo de fisiólogos renales abordaron estas preguntas, comenzando con artículos de revisión sobre el control de la filtración glomerular y la función tubular segmento por segmento, y terminando con artículos que describen la función integradora del riñón en el logro de la homeostasis, con la esperanza de que estas revisiones fueran de utilidad para los médicos especialistas y en formación, y útiles para la enseñanza de la fisiología y fisiopatología a las próximas generaciones de residentes y estudiantes de medicina (142). (Figura 19)

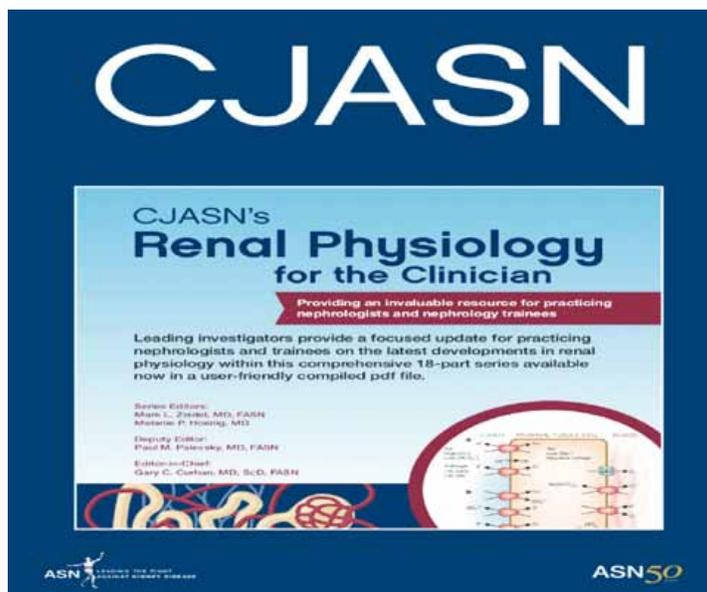


Figura 19

Como ya apunté al justificar el tema elegido al comienzo de este discurso de ingreso, he pretendido sumarme al objetivo de estas revisiones de fisiólogos y fisiopatólogos de la Sociedad Americana de Nefrología, por su actualidad y su interés clínico y pedagógico.

Aunque parezca que esta breve revisión que les he presentado incluye todos los aspectos de la fisiología renal y la regulación del medio interno, en relación a la regulación de la homeostasis del agua y del sodio, nos queda aun mucho por aprender. Los nefrólogos, como ocurre en cualquier disciplina médica, estamos viviendo una época de progresos que nos obligan a una actualización constante de conocimientos y técnicas.

Para finalizar, la medicina del futuro es la prevención, también en Nefrología, y es preciso tener en cuenta que para prevenir es preciso entender las causas y los mecanismos de enfermedades de las que todavía ignoramos demasiadas cosas. Los progresos en estos últimos años en investigación básica nos están ayudando a resolver incognitas con las que nos encontramos en nuestro quehacer diario a la cabecera del paciente, pero aun nos queda mucho por aprender y descubrir en fisiopatología renal.

Si bien es un privilegio vivir el presente de la Nefrología, el futuro que se nos presenta es muy esperanzador.

HE DICHO

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RK Shapter. Kidneys, Ureters and Urinary Bladder, tomo VI. The CIBA Collection of Medical Illustrations. CIBA-GEIGY Corporation. Ardsley. N.Y. 1973.
ISBN 84-345-1447-8
2. Seldin D. *Tratado de Nefrología*. M. Martínez-Maldonado, JL Rodicio, Editores. Salvat Editores. ISBN 84-345-1761-2
Barcelona. 1982. pp: XIII-XIV.
ISBN 84-345-1761-2
3. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, Chan YF, van Velzen D. *Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle*. Lab Invest. 1991;64(6):777-84.
4. Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD. *The Glomerulus: The Sphere of Influence*. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(8):1461-9. doi: 10.2215/CJN.09400913.
5. Horster M, Thurau K. *Micropuncture studies on the filtration rate of single superficial and juxtamedullary glomeruli in the rat kidney*. Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere. 1968;301(2):162-81. doi: 10.1007/ BF00362733
6. Gong R, Dworkin LD, Brenner BM, Maddox DA. *The renal circulations and glomerular ultrafiltration*. In: Brenner & Rector's The Kidney, edited by Brenner BM, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008, pp 91-129. ISBN: 9781416031055
7. Stein J, Boonjarern S, Wilson C, Ferris T. *Alterations in intrarenal blood flow distribution: Methods of measurement and relationship to sodium balance*. Circ Res. 1973;32:Suppl 1:61-72.
8. Blantz RC, Wallin JD, Rector FC Jr, Seldin DW. *Effect of variation in dietary NaCl intake on the intrarenal distribution of plasma flow in the rat*. J Clin Invest. 1972;51(11):2790-5. doi: 10.1172/ JCI107101.
9. Starling EH. *On the absorption of fluids from the connective tissue spaces*. J Physiol. 1896;19(4):312-26. doi: 10.1113/jphysiol.1896.sp000596.

10. Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. *A model of glomerular ultrafiltration in the rat*. Am J Physiol. 1972;223(5):1178–83. doi: 10.1152/ajplegacy.1972.223.5.1178.
11. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. *Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria*. Physiol Rev. 2008;88(2):451–87. doi: 10.1152/physrev.00055.2006.
12. Sims-Lucas S, Schaefer C, Bushnell D, Ho J, Logar A, Prochownik E, Gittes G, Bates CM. *Endothelial progenitors exist within the kidney and lung mesenchyme*. PLoS ONE. 2013;8(6):e65993. doi: 10.1371/journal.pone.0065993.
13. Jeansson M, Haraldsson B: *Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier*. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;290(1):F111–6. doi: 10.1152/ajprenal.00173.2005.
14. Smithies O. *Why the kidney glomerulus does not clog: A gel permeation/diffusion hypothesis of renal function*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(7):4108–13. doi:10.1073/pnas.0730776100.
15. Reiser J, Kriz W, Kretzler M, Mundel P. *The glomerular slit diaphragm is a modified adherens junction*. J Am Soc Nephrol. 2000;11(1):1–8. doi: 10.1681/ASN.V11111.
16. Bernard C. *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, Paris, Bailliere JB, editor., 1878.
17. Aukland K, Reed RK. *Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume*. Physiol Rev. 1993;73(1):1–78. doi: 10.1152/physrev.1993.73.1.1.
18. Stewart RH. *A Modern view of the Interstitial Space in Health and Disease*. Front Vet Sci. 2020;7:609583. doi: 10.3389/fvets.2020.609583.
19. Ushiki T. *Collagen fibers, reticular fibers and elastic fibers. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint*. Arch Histol Cytol. 2002;65(2):109–26. doi: 10.1679/aohc.65.109.
20. Levick JR. *Flow through interstitium and other fibrous matrices*. QJ Exp Physiol. 1987;72(4):409–37. doi: 10.1113/expphysiol.1987.sp003085.

21. Taylor A, Granger D. *Exchange of macromolecules across the microcirculation*. In: Handbook of Physiology The Cardiovascular System. Microcirculation. Bethesda, MD: Am Physiol Soc., 1984. Sect. 2, vol. IV, pt.2, chapt.11, p. 467 – 520.
22. Michel CC, Curry FE. Microvascular Permeability. *Physiol Rev*. 1999;79(3):703–61. doi: 10.1152/physrev.1999.79.3.703.
23. Swartz MA. *The physiology of the lymphatic system*. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;50(1-2):3-20. doi: 10.1016/s0169-409x(01)00150-8.
24. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. *The glymphatic system: a beginner’s guide*. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583-2599. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6.
25. Toriello M, González-Quintanilla V, Pascual J. *El sistema glinfático y su implicación en las enfermedades de sistema nervioso*. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(7):339-343. doi: 10.1016/j.medcli.2020.08.020.
26. Plog BA, Nedergaard M. *The glymphatic system in central nervous system health and Disease: past, present and future*. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:379-94. doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018.
27. Lan YL, Chen JJ, Hu G, Xu J, Xiao M, Li S. *Aquaporin 4 in astrocytes is a target for therapy in Alzheimer’s Disease*. *Curr Pharm Des*. 2017;23:4948-57. doi: 10.2174/1381612823666170714144844.
28. Schmid-Schönbein GW. *Microlymphatics and lymph flow*. *Physiol Rev*. 1990;70(4):987–1028. doi: 10.1152/physrev.1990.70.4.987.
29. McHale NG, Roddie IC. *The effect of transmural pressure on pumping activity in isolated bovine lymphatic vessels*. *J Physiol*. 1976;261(2):255–69. doi: 10.1113/jphysiol.1976.sp011557.
30. Johnston MG, Gordon JL. *Regulation of lymphatic contractility by arachidonate metabolites*. *Nature*. 1981;293(5830):294–7. doi: 10.1038/293294a0.
31. Gashev AA, Davis MJ, Zawieja DC. *Inhibition of the active lymph pump by flow in rat mesenteric lymphatics and thoracic duct*. *J Physiol*. 2002;540(Pt 3):1023–37. doi: 10.1113/jphysiol.2001.016642.

32. Gasheva OY, Zawieja DC, Gashev AA. *Contraction-initiated NO-dependent lymphatic relaxation: a self-regulatory mechanism in rat thoracic duct.* J Physiol. 2006;575(Pt 3):821–32. doi: 10.1113/jphysiol.2006.115212.
33. Laine GA, Allen SJ, Katz J, Gabel JC, Drake RE. *Effect of systemic venous pressure elevation on lymph flow and lung edema formation.* J Appl Physiol. 1986;61(5):1634–8. doi: 10.1152/jappl.1986.61.5.1634.
34. Laine GA, Allen SJ, Katz J, Gabel JC, Drake RE. *Outflow pressure reduces lymph flow rate from various tissues.* Microvasc Res. 1987;33(1):135–42. doi: 10.1016/0026-2862(87)90012-4.
35. Drake RE, Abbott RD. *Effect of increased neck vein pressure on intestinal lymphatic pressure in awake sheep.* Am J Physiol. 1992;262(5 Pt 2):R892–4. doi: 10.1152/ajpregu.1992.262.5.R892.
36. Dongaonkar RM, Nguyen TL, Quick CM, Hardy J, Laine GA, Wilson E, et al. *Adaptation of mesenteric lymphatic vessels to prolonged changes in transmural pressure.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;305(2):H203–10. doi: 10.1152/ajpheart.00677.2012.
37. Quick CM, Criscione JC, Kotiya A, Dongaonkar RM, Hardy J, Wilson E, et al. *Functional adaptation of bovine mesenteric lymphatic vessels to mesenteric venous hypertension.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014;306(12):R901–7. doi: 10.1152/ajpregu.00185.2013.
38. Dongaonkar RM, Laine GA, Stewart RH, Quick CM. *Balance point characterization of interstitial fluid volume regulation.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;297(1):R6–16. doi: 10.1152/ajpregu.00097.2009.
39. Reed RK, Lidén Å, Rubin K. *Edema and fluid dynamics in connective tissue remodelling.* J Mol Cell Cardiol. 2010; 48(3): 518–23. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.06.023.
40. Schaefer L, Schaefer RM. *Proteoglycans: from structural compounds to signaling molecules.* Cell Tissue Res. 2010;339(1):237–46. doi: 10.1007/s00441-009-0821-y.
41. Soares da Costa D, Reis RL, Pashkuleva I. *Sulfation of glycosaminoglycans and its implications in human health and disorders.* Annu Rev Biomed Eng. 2017;19:1–26. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044610.

42. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, Schulze-Tanzil G, Porst M, Schwind KH, et al. *Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(1):H2038. doi:10.1152/ajpheart.01237.2003.
43. Grinnell F, Lamke CR. *Reorganization of hydrated collagen lattices by human skin fibroblasts*. *J Cell Sci*. 1984;66:51–63.
44. Ehrlich HP, Wyler DJ. *Fibroblast contraction of collagen lattices in vitro: inhibition by chronic inflammatory cell mediators*. *J Cell Physiol*. 1983;116(3):345–51. doi: 10.1002/jcp.1041160312.
45. Gullberg D, Tingström A, Thuresson AC, Olsson L, Terracio L, Borg TK, et al. β 1 Integrin-mediated collagen gel contraction is stimulated by PDGF. *Exp Cell Res*. 1990;186(2):264–72. doi: 10.1016/0014-4827(90)90305-t.
46. Tingström A, Heldin CH, Rubin K. *Regulation of fibroblast-mediated collagen gel contraction by platelet-derived growth factor, interleukin-1 alpha and transforming growth factor-beta 1*. *J Cell Sci*. 1992;102(Pt 2):315–22.
47. Bell E, Ivarsson B, Merrill C. *Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76(3):1274–8. doi: 10.1073/pnas.76.3.1274.
48. Bellows CG, Melcher AH, Aubin JE. *Contraction and organization of collagen gels by cells cultured from periodontal ligament, gingiva and bone suggest functional differences between cell types*. *J Cell Sci*. 1981;50:299–314.
49. Grinnell F. *Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction*. *J Cell Biol*. 1994;124(4):401–4. doi: 10.1083/jcb.124.4.401.
50. Cooke ME, Sakai T, Mosher DF. *Contraction of collagen matrices mediated by alpha2beta1A and alpha(v)beta3 integrins*. *J Cell Sci*. 2000;113(Pt 13):2375–83.
51. Wiig H, Rubin K, Reed RK. *New and active role of the interstitium in control of interstitial fluid pressure: potential therapeutic consequences*. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(2):111–21. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00050.x.

52. Meyer FA. *Macromolecular basis of globular protein exclusion and of swelling pressure in loose connective tissue (Umbilical cord)*. *Biochim Biophys Acta Gen Subjects*. 1983;755(3):388–99. doi: 10.1016/0304-4165(83)90242-8.
53. Laine GA, Hall JT, Laine SH, Granger J. *Transsinusoidal fluid dynamics in canine liver during venous hypertension*. *Circ Res*. 1979;45(3):317–23. doi: 10.1161/01.res.45.3.317.
54. Laine GA, Granger HJ. *Microvascular, interstitial, and lymphatic interactions in normal heart*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1985;249(4 Pt 2):H834–42. doi: 10.1152/ajpheart.1985.249.4.H834.
55. Mortillaro NA, Taylor AE. *Interstitial fluid pressure of ileum measured from chronically implanted polyethylene capsules*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1989;257(1 Pt 2):H62–9. doi: 10.1152/ajpheart.1989.257.1.H62.
56. Dongaonkar RM, Quick CM, Laine GA, Uray K, Cox CS Jr, Stewart RH. *Adaptation of the hepatic transudation barrier to sinusoidal hypertension*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020;318(4):R722–R729. doi: 10.1152/ajpregu.00178.2019
57. Saunders N, Habgood M, Dziegielewska K. *Barrier mechanisms in the brain, I. Adult brain*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26(1):11–9. doi: 10.1046/j.1440-1681.1999.02986.x.
58. Levick JR, Michel CC. *Microvascular fluid Exchange and the revised Starling principle*. *Cardiovasc Res*. 2010;87(2):198–210. doi: 10.1093/cvr/cvq062.
59. Taylor AE, Granger DN. *Exchange of macromolecules across the microcirculation*. In: Renkin EM, Michel CC, Eds. *American Handbook of Physiology*. Bethesda, American Physiological Society Sect 2, Vol IV(1984). p. 467– 520.
60. Stewart RH, Rohn DA, Mehlhorn U, Davis KL, Allen SJ, Laine GA. *Regulation of microvascular filtration in the myocardium by interstitial fluid pressure*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1996;271(6 Pt 2):R1465–9. doi: 10.1152/ajpregu.1996.271.6.R1465.

61. Marty AT, Zweifach BW. *Splanchnic contribution to transcapillary refill after hemorrhagic shock*. *Ann Surg*. 1971;174(1):131–6. doi: 10.1097/00000658-197107010-00021.
62. Lundvall J, Hillman J. *Fluid transfers from skeletal muscle to blood during hemorrhage. Importance of beta-adrenergic vascular mechanisms*. *Acta Physiol Scand*. 1978;102(4):450–8. doi: 10.1111/j.1748-1716.1978.tb06093.x.
63. Länne T, Lundvall J. *Mechanisms in man for rapid refill of the circulatory system in hypovolaemia*. *Acta Physiol Scand*. 1992;146(3):299–306. doi: 10.1111/j.1748-1716.1992.tb09423.x.
64. Glick YA, Wilson LD, Aiello J. *Hematocrit and metabolic changes caused by varied resuscitation strategies in a canine model of hemorrhagic shock*. *Am J Emerg Med*. 2002;20(4):303–9. doi: 10.1053/ajem.2002.32647.
65. Pike JW, Lee SM, Benkusky NA, Mark B Meyer MB. *Genomic Mechanisms Governing Mineral Homeostasis and the Regulation and Maintenance of Vitamin D Metabolism*. *JBMR Plus*. 2021:e10433. doi: 10.1002/jbm4.10433.
66. Eckardt KU. *The noblesse of kidney physiology*. *Kidney Int*. 2019;96(6):1250–1253. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.007.
67. T. Hernando. *El riñón como regulador del medio interno*. *Rev. Clin Esp*. Tomo LXVI, n° 1, julio 1957.
68. Hoening MP, Zeidel ML. *Homeostasis, the Milieu Intérieur, and the Wisdom of the Nephron*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(7):1272-1281. doi: 10.2215/CJN.08860813.
69. Cannon WB. *The Wisdom of the Body*, New York, WW Norton, 1939.
70. Pillinger NL, Kam PCA. *Endothelial Glycocalyx: basic science and clinical implications*. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(3):295-307. doi: 10.1177/0310057X1704500305.
71. Danziger J, Zeidel ML. *Osmotic Homeostasis*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(5):852-62. doi: 10.2215/CJN.10741013.
72. Chamberlin ME, Strange K. *Anisosmotic cell volume regulation: A comparative view*. *Am J Physiol*. 1989;257(2 Pt 1):C159–73. doi: 10.1152/ajpcell.1989.257.2.C159.

73. Vivas L, Chiaraviglio E, Carrer HF. *Rat organum vasculosum laminae terminalis in vitro: Responses to changes in sodium concentration.* Brain Res. 1990;519(1-2):294–300. doi: 10.1016/0006-8993(90)90091-o.
74. Ciura S, Bourque CW. *Transient receptor potential vanilloid 1 is required for intrinsic osmoreception in organum vasculosum lamina terminalis neurons and for normal thirst responses to systemic hyperosmolality.* J Neurosci. 2006;26(35):9069-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0877-06.2006.
75. Leng G, Mason WT, Dyer RG. *The supraoptic nucleus as an osmoreceptor.* Neuroendocrinology. 1982;34(1):75–82. doi: 10.1159/000123280.
76. Mason WT. *Supraoptic neurones of rat hypothalamus are osmosensitive.* Nature. 1980;287(5778):154–7. doi: 10.1038/287154a0.
77. Nagelhus EA, Ottersen OP. *Physiological roles of aquaporin-4 in brain.* Physiol Rev. 2013;93(4):1543–62. doi: 10.1152/physrev.00011.2013.
78. Haj-Yasein NN, Vindedal GF, Eilert-Olsen M, Gundersen GA, Skare Ø, Laake P, Klungland A, Thorén AE, Burkhardt JM, Ottersen OP, Nagelhus EA. *Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(43):17815–20. doi: 10.1073/pnas.1110655108.
79. Egan G, Silk T, Zamarripa F, Williams J, Federico P, Cunningham R, Carabott L, Blair-West J, Shade R, McKinley M, Farrell M, Lancaster J, Jackson G, Fox P, Denton D. *Neural correlates of the emergence of consciousness of thirst.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(25):15241–6. doi: 10.1073/pnas.2136650100.
80. Thompson CJ, Bland J, Burd J, Baylis PH. *The osmotic thresholds for thirst and vasopressin release are similar in healthy man.* Clin Sci (Lond). 1986;71(6):651–6. doi: 10.1042/cs0710651.
81. Hollis JH, McKinley MJ, D'Souza M, Kampe J, Oldfield BJ. *The trajectory of sensory pathways from the lamina terminalis to the insular and cingulate cortex: A neuroanatomical framework for the generation of thirst.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008;294(4):R1390–401. doi: 10.1152/ajpregu.00869.2007.

82. Lechner SG, Markworth S, Poole K, Smith ES, Lapatsina L, Frahm S, May M, Pischke S, Suzuki M, Ibañez-Tallon I, Luft FC, Jordan J, Lewin GR. *The molecular and cellular identity of peripheral osmoreceptors*. *Neuron*. 2011;69(2):332–44. doi: 10.1016/j.neuron.2010.12.028.
83. Russell PJ, Abdelaal AE, Mogenson GJ. *Graded levels of hemorrhage, thirst and angiotensin II in the rat*. *Physiol Behav*. 1975;15(1):117–9. doi: 10.1016/0031-9384(75)90288-7.
84. Leenen FH, Stricker EM. *Plasma renin activity and thirst following hypovolemia or caval ligation in rats*. *Am J Physiol*. 1974;226(5):1238–42.
85. Waldréus N, Sjöstrand F, Hahn RG. *Thirst in the elderly with and without heart failure*. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53(2):174–8. doi: 10.1016/j.archger.2010.10.003.
86. Waldréus N, Hahn RG, Jaarsma T. *Thirst in heart failure: a systematic literature review*. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):141–9. doi: 10.1093/eurjhf/hfs174.
87. Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. *Influence of dual blockade of the renin-angiotensin system on thirst in hemodialysis patients*. *Nephron Clin Pract*. 2009;112(4):c242–7. doi: 10.1159/000224790.
88. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. *Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia*. *N Engl J Med*. 1988;318(7):397–403. doi: 10.1056/NEJM198802183180702.
89. Ishikawa SE, Schrier RW. *Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(1):1–17. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01647.x.
90. Martin PY, Abraham WT, Lieming X, Olson BR, Oren RM, Ohara M, Schrier RW. *Selective V2-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin-2 excretion in patients with chronic heart failure*. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(10):2165–70. doi: 10.1681/ASN.V10102165.
91. Schrier RW. *Vasopressin and aquaporin 2 (AQP2) in clinical disorders of water homeostasis*. *Semin Nephrol*. 2008;28(3):289–96. doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.03.009.

92. Brown D, Fenton RA. *The cell biology of vasopressin action*. In: Skorecki KL, Chertow GM, Marsden PA, et al, Eds. *The Kidney*. 1. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:281–302. ISBN 9781455748365
93. Klein JD, Sands JM. *Urea transport and clinical potential of ureaeretics*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(5):444–51. doi: 10.1097/MNH.0000000000000252.
94. Cohen DM. *The transient receptor potential vanilloid-responsive 1 and 4 cation channels: role in neuronal osmosensing and renal physiology*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(5):451–8. doi: 10.1097/MNH.0b013e32821f6060.
95. Leng G, Brown CH, Russell JA. *Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells*. *Prog Neurobiol*. 1999;57(6):625–55. doi: 10.1016/s0301-0082(98)00072-0.
96. Cowley AW Jr, Switzer SJ, Guinn MM. *Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog*. *Circ Res*. 1980;46(1):58–67. doi: 10.1161/01.res.46.1.58.
97. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. *Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock*. *Crit Care Med*. 2002;30(3):497– 500. doi: 10.1097/00003246-200203000-00001.
98. Epstein FH, Kleeman CR, Pursel S, Hendrikx A. *The effect of feeding protein and urea on the renal concentrating process*. *J Clin Invest*. 1957;36(5):635–41. doi: 10.1172/JCI103463.
99. Moffat DB, Fourman J. *The vascular pattern of the rat kidney*. *J Anat*. 1963;97(Pt 4):543–53.
100. Moffat DB, Fourman J. *A vascular pattern of the rat kidney*. 1963. (With comments by David B. Moffat, Heinz Rollhauser, and Wilhelm Kriz). *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(3):624–632. doi: 10.1681/ASN.V123624.
101. Denker BM, Sabath E. *The biology of epithelial cell tight junctions in the kidney*. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4):622–5. doi: 10.1681/ASN.2010090922.

102. Nagle JF, Mathai JC, Zeidel ML, Tristram-Nagle S. *Theory of passive permeability through lipid bilayers*. J Gen Physiol. 2008;131(1):77–85. doi: 10.1085/jgp.200709849.
103. Zeidel ML: *Low permeabilities of apical membranes of barrier epithelia: What makes watertight membranes watertight?* Am J Physiol. 1996;271(2 Pt 2):F243–5. doi: 10.1152/ajprenal.1996.271.2.F243.
104. Rivers R, Blanchard A, Eladari D, Leviel F, Paillard M, Podevin RA, Zeidel ML. *Water and solute permeabilities of medullary thick ascending limb apical and basolateral membranes*. Am J Physiol. 1998;274(3):F453–62. doi: 10.1152/ajprenal.1998.274.3.F453.
105. Agree P; Homer W. *Smith award lecture. Aquaporin water channels in Kidney*. J Am Soc Nephrol. 2000;11(4):764–777. doi: 10.1681/ASN.V114764.
106. Hasler U, Jeon US, Kim JA, Mordasini D, Kwon HM, Féraille E, Martin PY. *Tonicity-responsive enhancer binding protein is an essential regulator of aquaporin-2 expression in renal collecting duct principal cells*. J Am Soc Nephrol. 2006;17(6):1521–31. doi: 10.1681/ASN.2005121317.
107. Jeon US, Joo KW, Na KY, Kim YS, Lee JS, Kim J, Kim GH, Nielsen S, Knepper MA, Han JS. *Oxytocin induces apical and basolateral redistribution of aquaporin-2 in rat kidney*. Nephron Exp Nephrol. 2003;93(1):e36–45. doi: 10.1159/000066651.
108. Chu JY, Chung SC, Lam AK, Tam S, Chung SK, Chow BK. *Phenotypes developed in secretin receptor-null mice indicated a role for secretin in regulating renal water reabsorption*. Mol Cell Biol. 2007;27(7):2499–511. doi: 10.1128/MCB.01088-06.
109. Palmer LG, Schnermann J. *Integrated control of Na transport along the nephron*. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(4):676–87. doi: 10.2215/CJN.12391213.
110. Redfield MM, Edwards BS, Heublein DM, Burnett JC Jr. *Restoration of renal response to atrial natriuretic factor in experimental low-output heart failure*. Am J Physiol. 1989;257(4 Pt 2):R917–23. doi: 10.1152/ajpregu.1989.257.4.R917.

111. Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ. *Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone “escape”*. Hypertension. 1984;6(2 Pt 2):I183–I192. doi: 10.1161/01.hyp.6.2_pt_2.i183.
112. Hall JE, Granger JP, Hester RL, Coleman TG, Smith Jr MJ, Cross RB. *Mechanisms of escape from sodium retention during angiotensin II hypertension*. Am J Physiol. 1984;246(5 Pt 2):F627–34. doi: 10.1152/ajprenal.1984.246.5.F627.
113. Anders HJ, Davis JM, Thurau K. *Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease*. N Engl J Med. 2016;375(21):2096–2098. doi: 10.1056/NEJMcibr1608564.
114. DiBona GF. *Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005;289(3):R633–41. doi: 10.1152/ajpregu.00258.2005.
115. Akabane S, Matsushima Y, Matsuo H, Kawamura M, Imanishi M, Omae T. *Effects of brain natriuretic peptide on renin secretion in normal and hypertonic saline-infused kidney*. Eur J Pharmacol. 1991;198(2–3):143–8. doi: 10.1016/0014-2999(91)90613-u.
116. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. *Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release*. Am J Physiol. 1979;236(4):F321–32. doi: 10.1152/ajprenal.1979.236.4.F321.
117. Goldsmith SR. *Vasopressin as a vasopressor*. Am J Med. 1987;82(6):1213–9. doi: 10.1016/0002-9343(87)90228-2.
118. Schafer JA, Hawk CT. *Regulation of Na⁺ channels in the cortical collecting duct by AVP and mineralocorticoids*. Kidney Int. 1992;41(2):255–68. doi: 10.1038/ki.1992.37.
119. Féraille E, Doucet A. *Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: Hormonal control*. Physiol Rev. 2001;81(1):345–418. doi: 10.1152/physrev.2001.81.1.345.
120. Titze J. *Sodium balance is not just a renal affair*. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014;23(2):101–5. doi: 10.1097/01.mnh.0000441151.55320.c3.

121. Curthoys NP, Moe OW. *Proximal tubule function and response to acidosis*. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(9):1627-38. doi: 10.2215/CJN.10391012.
122. Landwehr DM, Schnermann J, Klose RM, Giebisch G. *Effect of reduction in filtration rate on renal tubular sodium and water reabsorption*. Am J Physiol. 1968;215(3):687-95. doi: 10.1152/ajplegacy.1968.215.3.687.
123. Lindheimer MD, Lalone RC, Levinsky NG. *Evidence that an acute increase in glomerular filtration has little effect on sodium excretion in the dog unless extracellular volume is expanded*. J Clin Invest. 1967;46(2):256-65. doi: 10.1172/JCI105528.
124. Frömter E, Rumrich G, Ullrich KJ. *Phenomenologic description of Na⁺, Cl⁻ and HCO₃⁻ absorption from proximal tubules of the rat kidney*. Pflügers Arch. 1973;343(3):189-220. doi: 10.1007/BF00586045.
125. Amasheh S, Meiri N, Gitter AH, Schöneberg T, Mankertz J, Schulzke JD, Fromm M. *Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells*. J Cell Sci. 2002;115(Pt 24):4969-76. doi: 10.1242/jcs.00165.
126. Muto S, Hata M, Taniguchi J, Tsuruoka S, Moriwaki K, Saitou M, Furuse K, Sasaki H, Fujimura A, Imai M, Kusano E, Tsukita S, Furuse M. *Claudin-2-deficient mice are defective in the leaky and cation-selective paracellular permeability properties of renal proximal tubules*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(17):8011-6. doi: 10.1073/pnas.0912901107.
127. Rosenthal R, Milatz S, Krug SM, Oelrich B, Schulzke JD, Amasheh S, Günzel D, Fromm M. *Claudin-2, a component of the tight junction, forms a paracellular water channel*. J Cell Sci. 2010;123(Pt 11):1913-21. doi: 10.1242/jcs.060665.
128. Sands JM, Layton HE. *Advances in Understanding the Urine-Concentrating Mechanism*. Annu Rev Physiol. 2014;76:387-409. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170350.
129. Mount DB. *Thick ascending limb of the loop of Henle*. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(11):1974-86. doi: 10.2215/CJN.04480413.

130. Wang T, Hropot M, Aronson PS, Giebisch G. *Role of NHE isoforms in mediating bicarbonate reabsorption along the nephron.* Am J Physiol Renal Physiol. 2001;281(6):F1117–22. doi: 10.1152/ajprenal.2001.281.6.F1117.
131. Costanzo LS. *Comparison of calcium and sodium transport in early and late rat distal tubules: effect of amiloride.* Am J Physiol Renal Physiol. 1984;246(6 Pt 2):F937–45. doi: 10.1152/ajprenal.1984.246.6.F937.
132. Suki W, Rector FC, Jr., Seldin DW. *The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog.* J Clin Invest. 1965;44(9):1458–69. doi: 10.1172/JCI105252.
133. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, Jr., MacCardle RC. *Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome.* Am J Med. 1962;33:811–28. doi: 10.1016/0002-9343(62)90214-0.
134. Proesmans W. *Threading through the maze of Bartter syndrome.* Pediatr Nephrol. 2006;21(7):896–902. doi: 10.1007/s00467-006-0113-7.
135. Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WSJ. *A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion.* Trans Assoc Am Phys. 1963;76:199–213.
136. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, Gill JR, Jr., Ulick S, Milora RV, Findling JW, Canessa CM, Rossier BC, Lifton RP, Corvol P. *Liddle's syndrome: Heritable human hypertension caused by mutations in the β subunit of the epithelial sodium channel.* Cell. 1994;79(3):407–14. doi: 10.1016/0092-8674(94)90250-x.
137. Daphnis E, Stylianos K, Alexandrakis M, Xylouri I, Vardaki E, Stratigis S, Kyriazis J. *Acute renal failure, translocational hyponatremia and hyperkalemia following intravenous immunoglobulin therapy.* Nephron Clin Pract. 2007;106(4):c143-8. doi: 10.1159/000104424.
138. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL 3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. *Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline.* Neurology. 2008;70(13):1023–1029. doi: 10.1212/01.wnl.0000304042.05557.60.

139. Murugan R, Bellomo R, Palevsky PM, Kellum JA. *Ultrafiltration in critically ill patients treated with kidney replacement therapy*. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(4):262-276. doi: 10.1038/s41581-020-00358-3.
140. Smith HW: *From Fish to Philosopher*, Garden City, NY, Doubleday and Company, Inc, 1961.
141. Zeidel M, Bonventre J, Forrest J, Sukhatme V. *A national course for renal fellows: The origins of renal physiology*. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:649–650. doi: 10.1681/ASN.2008010046.
142. Zeidel ML, Hoenig MP, Palevsky PM. A new *CJASN* series: *Renal Physiology for the Clinician*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(7):1271. doi: 10.2215/CJN.10191012.

**REAL ACADEMIA DE MEDICINA
Y CIRUGÍA DE SEVILLA**



DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. Pedro Sánchez Guijo
Académico de Número



Excmo. Sr. Presidente
Ilustres Autoridades y Representaciones
Ilustrísimos Académicos de Número
Sres. Académicos Correspondientes
Señoras y Señores

Agradezco a la Junta Rectora la designación para contestar en nombre de esta Real Academia al discurso de ingreso del Dr. D. José Antonio Milán Martín como Académico de Número. Aunque estatutariamente no está marcado su contenido, como es costumbre aceptada, primero relato el perfil científico y profesional del nuevo académico y a continuación valoro el discurso de recepción pronunciado.

Don José Antonio Milán termina su licenciatura en Medicina y Cirugía en junio de 1971, obteniendo el título de Licenciado en Medicina y Cirugía.

En el verano de 1971, a propuesta de la Comisión Central de Admisión y Educación Médica de la Delegación General del Instituto Nacional de Previsión, y tras la prueba nacional de Preselección realizada por el Seminario de Hospitales con Programas de Graduados, obtiene plaza de Médico Interno Residente en Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío, a propuesta del Ministerio de Trabajo, no pudiendo tomar posesión de la plaza por interferencia con las prácticas obligatorias como Alférez Médico de la Escala de Complemento de las Milicias Universitarias.

En el Curriculum Vitae presentado con su solicitud a la plaza de académico no se hace referencia a los cursos siguientes, 1971-72, 72-73 y 73-74. Sin embargo, para esta contestación, he estimado oportuno referirlos con cierto detalle, dada mi posición de testigo durante aquellos años en la Cátedra de Patología y Clínica Médicas dirigida por el Profesor D. José León Castro.

Alumno interno durante la licenciatura en la cátedra, en el curso 1971-72 continúa en ella los estudios y prácticas de especialización. Su vinculación la hace como colaborador en las enseñanzas de Patología Médica por nombramiento del Rector, con efectos administrativos y sin efectos económicos. La Asistencia, Investigación Clínica y Docencia, con fronteras porosas entre ellas,

constituyen la actividad de la cátedra. A esta actividad se incorpora con responsabilidades personales crecientes.

A comienzos del mes de febrero de 1972 se cierra el Hospital de las Cinco Llagas. El 17 de febrero se entregan al señor Rector las llaves de un hospital situado en San Pablo, un hospital cerrado que habían construido y utilizado las fuerzas norteamericanas. En los próximos meses se prepara el hospital para su uso como hospital clínico. Finalmente en junio de 1972 se inaugura como Hospital Clínico San Pablo, nombrándose como Catedrático Director al Profesor D. José María Bedoya González.

El cierre del Hospital de las Cinco Llagas y hasta la puesta en marcha del hospital de San Pablo con cierta regularidad, redujo la actividad asistencial en la cátedra a las consultas que se llevaban a cabo en el Policlínico donde, además, en una pequeña aula se celebraban las sesiones clínicas y anatomo-clínicas, las sesiones bibliográficas, con participación directa de los especializandos.

La inauguración del curso 1972-73, se hace en el Hospital de San Pablo ya operativo. D. José Antonio Milán, el 30 de septiembre, recibe una beca para trabajar en el Hospital de San Pablo en el Servicio de Patología Médica del Profesor D. José León Castro. Su actividad asistencial se proyecta en dos direcciones: asistencia ordinaria a los pacientes ingresados compartida con los médicos de la cátedra y asistencia a pacientes en la Unidad Central de Nefrología.

Se renueva su nombramiento rectoral como colaborador de las enseñanzas de Patología Médica y mantiene la inquietud investigadora clínica, formando colectivo con otros compañeros, cuyos resultados y aportaciones se exponen en las sesiones clínicas y anatomo-clínicas que se siguen celebrando en las aulas del Policlínico.

El 14 de abril de 1973 fallece el Profesor D. José León Castro; por indicación del Decano de la Facultad toda la estructura de la cátedra se mantiene sin cambio alguno, hasta la llegada del nuevo catedrático.

Acogiéndose a la normativa vigente, al finalizar el curso 72-73, con dos cursos académicos vinculado a la cátedra, solicita y se le concede el título de Especialista en Medicina Interna (título registrado en abril de 1974).

En el curso 1973-74, una vez más, se renueva el nombramiento de D. José Antonio Milán como colaborador en la enseñanza de Patología Médica y de Becario para trabajar en el Hospital de San Pablo. Su trabajo se intensifica en actividad asistencial en la Unidad Central de Nefrología y Regulación Humoral hasta el cierre del Hospital de San Pablo.

En la primavera de 1974 se incorpora el Profesor Garrido Peralta a la Cátedra.

En otoño de 1974, ya en el curso 1974-75, se inaugura el actual Hospital Virgen Macarena, lo que conlleva el cierre del Hospital de San Pablo.

La asistencia nefrológica del nuevo hospital Virgen Macarena, se vincula a la cátedra del Prof. D. Antonio Aznar Reig, como Sección de Nefrología, dirigida por el Dr. D. Alfonso Palma Álvarez, y en la que se integra D. José Antonio Milán.

Estimo que para D. José Antonio Milán los cursos 71, 72 y 73 tuvieron un gran significado:

1. Forjaron su personalidad asistencial como médico, encuadrada dentro de un espacio triangular de:

a. Exigencia de conocimientos actualizados nosológicos (etiopatogénicos, semiológicos, diagnóstico clínico y tecnológico y recursos terapéuticos verificados).

b. Respeto a los principios éticos de beneficencia, autonomía y justicia.

c. Actitud afectiva compasiva con el paciente, que sufre por sus limitaciones y su incertidumbre de futuro.

2. Definieron su vocación nefrológica, a la que se ha dedicado profesionalmente.

Antes de continuar con el Curriculum Vitae de D. José Antonio Milán, un comentario obligado: la situación creada por el cierre del Hospital de las Cinco Llagas afectó a una parte importante de la facultad; fue una experiencia dura, que se superó con la generosidad y el esfuerzo de todos los que la vivimos.

Del Curriculum Vitae presentado, espigo los datos más significativos:

TÍTULOS PROFESIONALES

- **Especialista en Medicina Interna.** Abril de 1974.
- **Médico de Empresa.** Junio de 1975. Ministerio de Trabajo. Instituto Nacional de Previsión. Escuela Nacional Medicina del Trabajo.
- **Especialista en Nefrología.** Abril de 1978. La especialidad de Nefrología se reconoce oficialmente por el Ministerio de Educación en febrero de 1977 (Real Decreto 501/1977, publicado en el BOE a finales de marzo del mismo año), y en consecuencia el título de Especialista en Nefrología.

TÍTULOS UNIVERSITARIOS

- **Grado de Licenciatura.** Facultad de Medicina de Sevilla. Enero de 1981. Tesis de licenciatura “**Aclaramiento de Pequeñas Moléculas en Hemodiálisis Cortas**”. Calificación: *Sobresaliente*.
- **Grado de Doctor.** Junio de 1985. Tesis Doctoral: “**Estudio Evolutivo de los 307 Primeros Trasplantes Renales Realizados en Andalucía**”. Calificación: *Sobresaliente cum laude*.

CARGOS INSTITUCIONALES (HOSPITALARIOS)

- **Médico Adjunto de la Sección de Nefrología** en el Hospital Universitario Virgen Macarena desde noviembre de 1974 hasta marzo de 1982.
- **Jefe de Sección de Nefrología** desde marzo de 1982 hasta marzo de 2008, mediante concurso restringido de méritos. La integración de los Hospitales Clínicos Universitarios en la Red de Asistencia Sanitaria de la Seguridad Social en Andalucía, se produce en 1986. Con fecha 1 de julio de 1987 se integra en el Estatuto Jurídico del Personal Médico de la S.S. como Jefe de Sección y plaza en propiedad en el Hospital Clínico de Sevilla.
- **Director de la Unidad de Gestión Clínica de Nefrología**, del Hospital Universitario “Virgen Macarena”, desde enero de 2007 hasta el 30 de diciembre de 2013.
- **Jefe de Servicio de Nefrología** del Hospital Universitario Virgen Macarena mediante Convocatoria Pública (por Resolución publicada en BOJA de diciembre de 2007), desde el 6 de Marzo de 2008 hasta el 30 de diciembre de 2013, fecha de su jubilación.

1) ACTIVIDAD ASISTENCIAL

La implicación en todas las tareas asistenciales del Servicio de Nefrología ha sido la norma de conducta de D. José A. Milán, siempre asumiendo la total responsabilidad de sus actos, y con el visto bueno del Jefe de Servicio. Dentro de la actividad asistencial ha desarrollado su actividad diversificándose como se describe a continuación:

1) La Consulta Externa de Nefrología, la Consulta de Prediálisis (pacientes con filtrado glomerular igual o menor de 30 ml/min.), la Sala de Hospitalización Nefrológica y las Interconsultas Hospitalarias.

2) Seguimiento y tratamiento de los pacientes en Tratamiento Renal Sustitutivo en:

- Hemodiálisis crónicas (tanto en la unidad de hemodiálisis hospitalaria como en la extra-hospitalaria)

- Diálisis Peritoneal, y

- Trasplante Renal. En abril de 1978 participa en el Primer Curso Internacional de Trasplante Renal, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, bajo la dirección del Profesor Gil-Vernet. En esa fecha se realiza el primer trasplante de riñón en el hospital Virgen Macarena (HVM). Pocos días antes se había realizado el primer trasplante renal en el hospital Virgen del Rocío (HVR).

En el HVM se llegan a realizar 50 trasplantes renales hasta la finalización de dicho programa en 1984, fecha en la que se decide unificar los trasplantes de la provincia de Sevilla en el HVR.

Fruto del programa de trasplante y del interés que le suscita, es la tesis doctoral que publica en 1985, tras 7 años de trabajo, primera sobre este tema que se realiza en Andalucía.

En Septiembre de 1986 es nombrado miembro de la Comisión Gestora para la supervisión de la Secretaría Regional de Andalucía de la Organización Nacional de Trasplantes. En 1991 se crea la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía pasando a ser miembro de la Comisión de Control y Seguimiento de Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica hasta 2002, habiendo participado activamente en el desarrollo y publicación del Proceso Asistencial Integrado “**Tratamiento Sustitutivo de la Enfermedad Renal Crónica Avanzada: Diálisis y Trasplante Renal**”, y en el Proceso Asistencia Integrado “**Trasplante de Páncreas**”.

2) ACTIVIDAD DOCENTE

- **Profesor Ayudante de Clases Prácticas** con los alumnos de pregrado en los cursos previamente citados, y durante los cursos 74-75, 75-76 y 76-77, por nombramiento del Rector.

- **Docencia postgrado**, dentro de la actividad docente inherente a los médicos de plantilla respecto a los médicos en formación (escuela profesional y posteriormente a los médicos del sistema MIR), así como al personal de Enfermería.

- **Responsable de Docencia Acreditada** ante la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía, durante el periodo de Jefe de Servicio y Director de la Unidad de Gestión de Nefrología.

3) ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El Dr. José Antonio Milán forma parte del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Sevilla (GIB-US) como investigador, habiendo colaborado con él de forma ininterrumpida desde su creación en 1987. El GIB está reconocido como Grupo TIC-203 del Plan Andaluz de Investigación, Desarrollo e Innovación (<http://gib.us.es>) y por el Centro de Investigación Biomédica en Red, Biomedicina, Biomateriales y Nanomedicina, del Instituto de Salud Carlos III (isciii). (<http://www.ciber-bbn.es/>).

La Ingeniería Biomédica (IB), se define como: "La disciplina científica y tecnológica que aplica los principios y métodos de la ingeniería, ciencia y tecnología para la comprensión, definición y resolución de problemas biológicos y médicos".

El Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Sevilla, está formado por ingenieros biomédicos y médicos clínicos de diferentes especialidades, este carácter multidisciplinar le permite encontrar soluciones tecnológicas y resultados científicos asociados apropiados a diversas necesidades médicas. La participación del Dr. Milán ha dado lugar a la publicación de diversos artículos científicos en revistas nacionales e internacionales del máximo prestigio en el área de Nefrología, así como capítulos de libros internacionales y comunicaciones en congresos nacionales e internacionales de ámbito clínico y tecnológico. Estas aportaciones se han realizado en el contexto de proyectos de investigación financiados en convocatorias públicas competitivas del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III y Proyectos de Excelencia de la Junta de Andalucía.

Proyectos de Investigación: 12

Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS: Instituto de Salud Carlos III): **5**

Proyectos de Excelencia de la Junta de Andalucía: **2**

Ayudas a Consolidación de Grupos de la Junta de Andalucía: **4**

Ayuda a Proyectos OTRI: **1**

(OTRI: Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación)

En estos últimos años, el Dr. Milán ha participado activamente en las labores investigadoras del proyecto “Arquitectura modular adaptable para la tele-asistencia integral de pacientes renales (e-Nefro)” (Convocatoria de 2011 de la Acción Estratégica de Salud, Ref. PI11/00111), habiendo coordinado el equipo clínico participante de los servicios de Nefrología de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena de Sevilla, Dr. Negrín de Gran Canaria, Nuestra Señora de Candelaria de Tenerife y Sureste de Madrid. Esta actividad tiene continuidad en el periodo 2015-2018 a través del proyecto “Evaluación del impacto clínico y económico de un sistema de e-Salud para pacientes renales mediante un estudio clínico longitudinal y multicéntrico (Evalua-Nefro) (Convocatoria de 2015 de la Acción Estratégica de Salud, Ref. DTS15/00195), en el que el Dr. Milán ha continuado su labor investigadora y de coordinación de los equipos clínicos de los hospitales participantes.

En palabras de la Dra. D^a Laura Roa Romero, Directora del GIB, la actividad investigadora del Dr. Milan dentro del grupo de investigación ha sido y es, un pilar fundamental para la línea de investigación científico-tecnológica en el área de Nefrología desarrollada por el Grupo de Ingeniería Biomédica.

4) TRABAJOS PUBLICADOS (Factor de Impacto en 2019)

Publicaciones en revistas Nacionales: **67**

Factor de Impacto Publicaciones Nacionales - **Total: 83,137**

Publicaciones en revistas Extranjeras: **28**

Factor de Impacto Publicaciones Extranjeras – **Total: 73.379**

Índice de Impacto Total (publicaciones nacionales + extranjeras): 156,516.

Libros: 4

Capítulos de libros: 6

Comunicaciones a congresos nacionales e internacionales : **105**

5) SOCIEDADES A LAS QUE PERTENECE

- Sociedad Española de Nefrología
- Sociedad Andaluza de Nefrología (miembro fundador)

Sociedades a las que ha pertenecido hasta su jubilación:

- European Dialysis and Transplant Association (EDTA)
- International Society of Nephrology (ISN)
- American Society of Nephrology (ASN)

CARGOS

- **Tesorero electo de la Sociedad Andaluza de Nefrología**, desde el 6 de abril de 2002 al 1 de abril de 2006.

- **Vicepresidente electo de la Sociedad Andaluza de Nefrología**, desde 1 de abril de 2006 a 28 de marzo de 2008.

- **Presidente electo de la Sociedad Andaluza de Nefrología**, desde 28 de marzo de 2008 a 9 de abril de 2010.

- **Académico Correspondiente** de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, desde diciembre de 2013.

- **Director General de Sociedades Científicas** del Real e Ilustre Colegio de Médicos de Sevilla, desde julio de 2015 hasta abril de 2018.

- **Presidente del Comité Científico organizador del XXXVIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Nefrología**, celebrado en Sevilla en 2006.

- **Presidente del Comité Científico Organizador del XLI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología**, celebrado en Sevilla en 2011.

CARDIORRENAL

Ya jubilado de la actividad nefrológica directa, se implica aun más en la patología cardiorrenal, ya que es un problema que le interesa desde hace años.

Las complicaciones cardiovasculares son tan frecuentes en la población con ERC que son responsables en una gran medida de la carga clínica, sanitaria y económica de la misma. La enfermedad renal crónica (ERC) afecta a la estructura y a la función del corazón, a la macro-circulación sistémica y a la microcirculación órgano-tisular, lo que facilita el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, pero la prevención y el tratamiento de esas complicaciones son aspectos de la ERC con necesidad médica no cubierta. Es probable que ello se deba a que el nefrólogo tiene una percepción limitada de la relevancia global de la enfermedad cardiovascular (ECV) en el paciente con ERC, lo que, a su vez, puede deberse a una formación cardiovascular insuficiente durante la especialización en Nefrología. Se requiere pues un cambio de enfoque en el que el nefrólogo entienda la ERC como una enfermedad en cuyo curso clínico las manifestaciones y las complicaciones relacionadas con la ECV son tan frecuentes e importantes que requieren un manejo clínico específico y dedicado por su parte. En este sentido, el programa de la especialización en Nefrología debe contemplar la formación cardionefrológica.

En el año 2005 el cardiólogo Dr. D. Juan de Dios Arjona Barrionuevo inicia, en colaboración con la unidad de trasplante renal del Hospital Virgen del Rocío, una consulta monográfica “Cardiorrenal” con el objetivo del estudio integral del candidato a trasplante renal y su posterior seguimiento. Dado los buenos resultados y la reducción de muertes por cardiopatía isquémica, pensaron en difundir esta colaboración Cardio-Nefrológica, mediante unas reuniones conjuntas “Cardiorrenales” donde se trataran temas comunes a ambas especialidades y otros temas fuera de ellas pero que tuvieran repercusión cardiaca y/o renal.

Ello motivó, algunos años después, la puesta en marcha de la Asociación Cardiorrenal Andaluza, siendo sus fundadores el cardiólogo Dr. D. Juan de Dios Arjona, el Dr. D. José A. Milán, nefrólogo, y el Dr. D. Ignacio Sainz, cardiólogo, Asociación de la que el Dr. Milán es Vicepresidente y Coordinador Docente responsable de la Acreditación ante la Agencia de Calidad Sanitaria de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

La Asociación se crea en junio de 2016 y se da de alta en el Registro de Asociaciones, en la Consejería de Salud y Justicia de la

Junta de Andalucía, en noviembre de 2016. Los fines de la Asociación Cardiorrenal son: celebración de congresos cardiorrenales; investigación en patologías cardiorrenales; estudio, prevención, educación y difusión de las enfermedades derivadas del riñón y del corazón. Colaboración con entidades científicas, gubernamentales y asociaciones públicas o privadas que contemplen este tipo de enfermedades.

En las reuniones cardiorrenales (denominadas Jornadas Cardiorrenales) participan, como ponentes y moderadores, cardiólogos, nefrólogos y otros especialistas de ámbito nacional. Las reuniones se celebran habitualmente en Sevilla, aunque la de 2020 se celebró en Ronda y las XIII Jornadas Cardiorrenales se celebrarán los días 26 y 27 de noviembre de 2021 en Jerez.

Muy recientemente se ha publicado en la revista *Nefrología*, un artículo en inglés titulado “*Developing the subspecialty of cardio-nephrology: The time has come. A position paper from the coordinating committee from the Working Group for Cardiorrenal Medicine of the Spanish Society of Nephrology*”. (Desarrollando la subespecialidad de cardio-nefrología: ha llegado el momento. Un artículo de opinión del Comité Coordinador del Grupo de Trabajo de Medicina Cardiorrenal de la Sociedad Española de Nefrología). Javier Díez, Juan F. Navarro-González, Alberto Ortiz, Rafael Santamaría, Patricia de Sequera. *Nefrología*. 2021;41(4):391–402.

Los autores de este artículo respaldan la necesidad de un equipo interdisciplinar en cardionefrología que gestione las intervenciones clínicas adecuadas en el entorno hospitalario y en el ambulatorio. Existe una gran necesidad de programas de formación, de guías y modelos de práctica clínica, y de fondos para la investigación en las sociedades de Nefrología, Cardiología y otras, para apoyar el desarrollo de la subespecialidad de cardio-nefrología. Este documento de opinión del comité coordinador del Grupo de Trabajo de Medicina Cardiorrenal de la Sociedad Española de Nefrología, pretende ser el inicio del desarrollo de la subespecialidad de Cardionefrología en el marco de la Sociedad Española de Nefrología. La implementación de la subespecialidad en la práctica nefrológica diaria contribuirá a diagnosticar, tratar y prevenir la ECV en los pacientes con ERC de una manera precisa, clínicamente efectiva y sanitariamente rentable.

Como precursoras de la subespecialidad, en España, ya existen unidades cardiorrenales, además de la creada en 2005 por el Dr. Arjona Barrionuevo con los nefrólogos de trasplante del hospital Virgen del Rocío, en 2018 se creó una unidad cardiorrenal en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y otra en 2019 en el Hospital Universitario La Fe de Valencia. En ellas se efectúa un abordaje multidisciplinar e integral del paciente con enfermedad cardiaca y con enfermedad renal mediante protocolos de actuación conjunta y decisiones diagnósticas y terapéuticas consensuadas.

Recientemente, el grupo Cardiorrenal de la Sociedad Española de Nefrología y el grupo de Trabajo Cardiorrenal de la Sociedad Española de Cardiología han elaborado un documento de consenso con las bases para la creación de las Unidades Clínicas Cardiorrenales en el que se definen las características organizativas de las mismas con la finalidad de garantizar la calidad y la seguridad de las actuaciones y de los resultados obtenidos.

Podemos decir que, tanto la Asociación Cardiorrenal Andaluza como las unidades cardiorrenales creadas en Sevilla son pioneras en nuestro país.

Contemplado en su conjunto, el Curriculum Vitae de D. José A. Milan refleja, al margen de los números y de los datos concretos, dos perfiles:

- su ininterrumpida dedicación a la asistencia, docencia e investigación médica, como actividades porosas entre sí,
- su sólida vocación profesional médica en su objetivo de ayudar al semejante cuando este se halla enfermo.

Desde 1971 fecha en la que obtiene la Licenciatura de Medicina hasta el actual 2021 son 50 años.

El discurso presentado por el ya Académico de Número, lo ha titulado “El Riñón como Principal Regulador de la Homeostasis del Medio Interno”.

El líquido del espacio intersticial, el medio interno donde viven las células, en su composición y propiedades, está sometido a cambios dentro de unos límites regulados, ya que no puede mantenerse estrictamente constante y está oscilando alrededor de valores promedio normales.

La regulación de la osmolaridad (presión osmótica) y del volumen del líquido intersticial se establece mediante dos sistemas relacionados entre sí: la regulación de la osmolaridad está en dependencia del equilibrio del agua en tanto que la regulación del volumen depende del balance de sodio. La participación del riñón en las regulaciones de la osmolaridad y del volumen se reflejan, como consecuencia, en la emisión de la orina:

- en la regulación de la osmolaridad, que depende del equilibrio del agua, en la cantidad de orina (de la poliuria a la oliguria)

- en la regulación del volumen, que depende del balance de sodio, en la concentración de la orina (de la orina diluida a la orina concentrada).

En el discurso pronunciado, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Nefrología de introducir la fisiología y la fisiopatología en la literatura clínica, nos ha mostrado, con profusión de datos pedagógicamente comprensibles y ordenados, como el riñón lleva a cabo la regulación de la osmolaridad y del volumen del líquido del espacio intersticial, y como este fracaso de regulación conduce a situaciones patológicas de la osmolaridad o del volumen de líquido del espacio intersticial, origen de cuadros clínicos resultantes.

Estimo que el discurso publicado tiene una doble valoración:

- un valor intrínseco, a mi juicio positivo, por las aportaciones fisiológicas, patogénicas y fisiopatológicas que hacen al clínico que se enfrenta con los cuadros clínicos resultantes cuando fracasa o se ve desbordada la regulación renal, y

- un valor añadido, por el perfil de Médico Clínico de su autor, lo que supone un gran esfuerzo y una profunda motivación afectiva.

Mi relación con José Antonio Milán, como he comentado al comienzo de mi intervención, se inicia en la cátedra de Patología y Clínica Médicas que dirigía el profesor León Castro. Ya incorporado a la Facultad de Medicina de Córdoba, un íntimo amigo mío de Sevilla que padecía insuficiencia renal crónica y recibía tratamiento renal sustitutivo, me habló de la calidad humana y profesional del médico que le atendía, que identifiqué como José Antonio Milán. Con este motivo se reanuda nuestra relación que ha ido haciéndose más fluida con mi vuelta a Sevilla, y una circunstancia afortunada, la proximidad de nuestros domicilios que facilitaba el contacto, sobre todo al regresar de los actos de la Academia.

Cuando se convoca la plaza de académico de número de Nefrología, le sugiero que él debe presentarse porque cumple todos los requisitos exigidos y que podía contar conmigo para todo el protocolo regulador. Del informe razonado justificativo de la propuesta, los académicos que la hicimos subrayamos estas circunstancias, añadiendo que conocen las motivaciones afectivas de incorporarse a la Academia como académico de número, así como el aprecio y valoración personal de sus actuaciones profesionales por sus pacientes y familiares, y la consideración que les merece a compañeros nefrólogos y médicos.

Personalmente es un hombre cordial, generoso y apreciado en la convivencia con amigos y vecinos. Acostumbra a leer y a oír música clásica reproducida como hábitos cotidianos y que, en los debates, defiende sus puntos de vista con respeto y tolerante con las opiniones no convergentes.

Está casado y tiene cuatro hijos y cinco nietos, y reparte su tiempo entre el cuidado de su familia y la dedicación a su vocación médica profesional.

A su mujer, Ana, y a sus hijos presentes en la sala a los que acabo de conocer, quiero felicitarlos y decirles que subrayo su aportación silenciosa a esta distinción y nombramiento de académico de número de esta Academia otorgado hoy.

José Antonio, te digo que me siento complacido y distinguido por haber contestado en nombre de la Real Academia tu discurso de ingreso como académico de número. Mi cordial enhorabuena.

En el año 1990 la celebración del homenaje anual y recordatorio de la fecha del comienzo de la andadura de la Academia, contó con la intervención del profesor D. José Botella Llusia, catedrático de Ginecología y Rector de la Universidad Complutense, en aquella fecha presidente de la Academia Nacional de Medicina. Pronunció un discurso titulado “El papel de la Academia en el mundo actual”. He releído estos días este discurso publicado en las memorias académicas del año 1990. De su lectura extraigo dos datos:

- Su estimación de que las academias, como principal función, deben realizar grandes síntesis frente a la gran diversidad de los conocimientos actuales y hacerlas llegar a la sociedad civil, sobre todo las síntesis de la práctica clínica e investigación médica.

- Por otro lado, que la realización de las funciones de las academias tiene dificultades de ejecución con los menguados medios económicos de que disponen.

Y termina su discurso recomendando entusiasmo y resolución para acometer el futuro con esperanza.

Estoy seguro José Antonio, que en tus nuevas tareas como académico de número, no te faltarán entusiasmo ni resolución, superando con esperanza las dificultades.

HE DICHO

**REAL ACADEMIA DE MEDICINA
Y CIRUGÍA DE SEVILLA**



PALABRAS FINALES

Excmo. Sr. Prof. Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández
Presidente



**Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,
Ilustrísimos Señores Académicos de Número,
Señores Académicos Correspondientes,
Familia del Dr. Milán Martín,
Señoras y Señores:**

En este día tan solemne como corresponde a la recepción de un Académico de Número, tenemos la oportunidad de abrir las puertas de esta Real Institución al Dr. D. José Antonio Milán Martín. Fecha en la que la Iglesia Católica conmemora el día de San Agapito de Cesárea. El martirio del Santo tuvo lugar en Cesárea, Palestina, en el año 303. Fue apresado a causa de su fe y atormentado varias veces sin que se rindiera. Con motivo de la llegada del emperador Maximiano, fue de nuevo arrestado y, ante el monarca y en el anfiteatro, echado a las fieras. Un oso lo dejó medio muerto. Llevado a la prisión otra vez, al día siguiente le ataron unas piedras a los pies y lo arrojaron al mar.

El Dr. Milán comienza su Discurso de Ingreso haciendo referencia a las alteraciones en la composición y en el volumen de los líquidos corporales, uno de los problemas más frecuentes e importantes en la clínica, especialmente en la mayor parte de los enfermos graves hospitalizados. Por ello presenta los últimos avances en el conocimiento referentes al intersticio y al riñón en la regulación del medio interno, con especial dedicación a la homeostasis del agua y del sodio, desde el limitado punto de vista de un médico esencialmente clínico.

Como dice Pío Baroja en “La última vuelta del camino”: “Yo cuento las cosas como las recuerdo, como las he vivido. Otros, probablemente, las habrán visto de un modo distinto”. El Dr. Milán nos hace un breve recuerdo de la Nefrología, didáctico, ameno, académico y basado en la Historia de esta disciplina pero aderezado con su propia experiencia, en lo que ha vivido, como decía Don Pío.

La aplicación de la “Biopsia renal”, la “Microscopía Electrónica de Transmisión” y, especialmente, las “Técnicas y principios de la Inmunología”, transformaron el estudio de la “Enfermedad renal” en una “Disciplina científica” sobre cuya base podía elaborarse la “Patogenia de la enfermedad” y establecerse un tratamiento adecuado, comenta el Dr. Milán.

El avance de la Nefrología trajo consigo una enorme expansión del conocimiento de la Fisiología y de la Fisiopatología de la “Enfermedad renal”, así como de la participación del riñón en otros mecanismos reguladores. Hemos tenido la magnífica oportunidad de poder escuchar en el Discurso Magistral de Dr. Milán una exhaustiva y actualizada revisión de la Anatomía, Fisiología y Fisiopatología renal, que nos ha permitido comprender mucho mejor las patologías del órgano.

La Nefrología pasó de ser una actividad interesada en el balance de la sal y el agua y la descripción anecdótica de la “Enfermedad renal”, a una disciplina científica desarrollada que abarca un amplio campo conceptual y un mejor conocimiento del control homeostático de los líquidos corporales, de la patogenia de la “Enfermedad renal” y de la regulación de una gran variedad de funciones corporales a través de secreciones hormonales. Este proceso evolutivo lo ha vivido el Dr. D. José Antonio Milán Martín en primera persona.

Desafortunadamente a nivel global, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con “Enfermedad Renal Crónica” es elevada. Es sabido que la prevalencia de estas enfermedades aumenta progresivamente, y los registros de los países que poseen datos indican un importante crecimiento del número de pacientes que necesitan tratamiento sustitutivo de la función renal, que afecta tanto desde el punto de vista emocional, social y económico.

Al igual que ocurre en el resto de los países desarrollados, en España la población que inicia diálisis está envejeciendo de forma asombrosa. Muchos de estos casos mayores de 75 años presentan tres o más comorbilidades y tienen expectativas de vida muy escasas. La cuestión ética ha de plantearse con valentía: ¿Diálisis para todo el mundo?

Los países desarrollados, en el momento actual, no tienen limitaciones para la aplicación del tratamiento renal sustitutivo. Esta situación permite que, con frecuencia, no se evalúe de forma adecuada la idoneidad del tratamiento en cada paciente concreto y, sin embargo, es evidente que no todos los pacientes se benefician por igual.

Las enfermedades crónicas han recibido en los últimos tiempos una mayor atención por parte de los Profesionales de la Salud al presentar altas tasas de morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, se

ha convertido en una importante preocupación en el campo de la Salud Pública. Entre las muchas enfermedades crónicas que afectan a la población, la “Enfermedad Renal Crónica” se considera una patología sin expectativa de cura, con evolución rápida y progresiva, desencadenando diversas reacciones en los pacientes y que comprometen la “Calidad de Vida”. Temas estos abordados y tratados por el Dr. Milán.

Esta enfermedad, presente en un gran número de personas, tiene un efecto gradual e irreversible en su evolución, siendo la diálisis el principal tratamiento en la actualidad.

La investigación con animales es un paso fundamental para comprender la Fisiología, la Fisiopatología y el desarrollo de Terapias. Los experimentos con animales nos han proporcionado conceptos fundamentales de la “Biología renal”, que van desde la “Hipertensión” y la “Diabetes”, hasta las manifestaciones renales de las “Enfermedades sistémicas” como el “Lupus”, la “Glomerulonefritis” y la “Necrosis tubular”.

Es importante destacar que, al igual que en la investigación con seres humanos, en el diseño experimental se consideran estrictos estándares éticos para maximizar la probabilidad de obtener el conocimiento buscado y equilibrado con el mínimo malestar animal. Para abordar estas preocupaciones, las “Tres R” se han convertido en la piedra angular de la ciencia basada en animales. Estos principios enfatizan el “Reemplazo” de la experimentación animal por otros métodos cuando sea posible; el “Refinamiento” de los experimentos con animales para maximizar la evidencia obtenida; y la tercera “R”, la “Reducción” en el número de animales utilizados al mínimo requerido.

A continuación el Dr. Milán comenta algunas de las situaciones clínicas que se producen cuando se altera la “Homeostasis del agua y del sodio”, sin entrar en el tratamiento de las mismas. Con esta conceptualización de su Discurso pone en evidencia la traslación que hace de los conceptos básicos a los aplicados, del laboratorio a la clínica. Nos está demostrando lo importante que en Medicina es la “Investigación translacional”. Por ello el Dr. Milán no se identifica con los nefrólogos que se embarcan en una “Investigación básica” a menudo enfocada y dirigida a determinadas rutas moleculares o estudios genéticos, que no enfatizan en la “Fisiología de los Sistemas

de la Homeostasis renal”, con una traducción aplicada, con una traducción clínica.

En el Epílogo, el Dr. Milán cita a Homer William Smith (1895-1962), un fisiólogo y escritor científico estadounidense conocido por sus experimentos a nivel renal y sus escritos filosóficos sobre “Historia natural” y sobre “La teoría de la evolución”; y comenta: “La responsabilidad de mantener la composición del medio interno ... recae en los riñones”.

Gracias a los tres Académicos de Número, los Ilustrísimos Señores D. Carlos Infantes Alcón, D. Juan Sabaté Díaz y D. Pedro Sánchez Guijo, que han tenido la iniciativa de presentar al Dr. D. José Antonio Milán Martín.

El Ilustrísimo Sr. D. Pedro Sánchez Guijo, el encargado de contestar el Discurso del Dr. D. José Antonio Milán Martín lo elabora, tal y como manda la tradición de esta Real Academia, en dos partes. En la primera destaca los méritos del recipiendario; y, en la segunda realiza algunas reflexiones sobre su Discurso de Recepción.

Inicia su intervención agradeciendo a la Junta de Gobierno su designación para contestar en nombre de esta Real Academia al Discurso de Ingreso del Dr. D. José Antonio Milán Martín como Académico de Número.

El Dr. Sánchez Guijo, describe con objetividad y rigurosidad académica los méritos del Dr. Milán en relación con sus actividades asistenciales, docentes e investigadoras.

El Dr. Sánchez Guijo refiere el periplo formativo cursado por el Dr. Milán en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y, especialmente, en la cátedra de Patología Médica que dirige el Profesor Dr. D. José León Castro. Hace un recorrido por la actividad hospitalaria que el Dr. Milán ha desarrollado en los distintos Hospitales Clínicos-Universitarios, “Hospital de las Cinco Llagas”, “Hospital de San Pablo” y, finalmente, el Hospital Universitario “Virgen Macarena”. Todo este recorrido lo realiza con afectuosidad pero al mismo tiempo con el rigor académico que lo caracteriza.

La asistencia nefrológica del nuevo Hospital Universitario “Virgen Macarena”, se vincula a la Cátedra del Prof. D. Antonio Aznar

Reig, como Sección de Nefrología, dirigida por el Dr. D. Alfonso Palma Álvarez, y en la que se integra D. José Antonio Milán.

El Dr. Sánchez Guijo refiere que la personalidad asistencial como médico del Dr. Milán, está definida por el aprendizaje exigente de los conocimientos nosológicos actualizados; el respeto a los principios éticos de beneficencia, autonomía y justicia; y, la actitud afectiva con el paciente, que sufre por sus limitaciones e incertidumbres de futuro. Todos estos valores definieron su vocación nefrológica, a la que se ha dedicado profesionalmente.

En relación con los Méritos y Títulos Académicos, el Dr. Milán es Especialista en Medicina Interna, Médico de Empresa, Especialista en Nefrología y Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla.

En relación con los Cargos Institucionales, el Dr. Milán ha sido Médico Adjunto de la Sección de Nefrología, Jefe de Sección de Nefrología; y Jefe de Servicio de Nefrología; todos ellos obtenidos por Concurso-Oposición y desarrollados en el Hospital Universitario “Virgen Macarena”.

En relación con la Actividad Investigadora, tiene doce Proyectos de Investigación concedidos por organismos de reconocido prestigio a nivel nacional y autonómico.

Como refiere el Dr. Sánchez Guijo la actividad investigadora del Dr. Milán dentro del Grupo de Investigación ha sido y es, un pilar fundamental para la línea de investigación científico-tecnológica en el área de Nefrología desarrollada.

Es autor de 67 trabajos publicados en Revistas Nacionales y 28 en Revistas Extranjeras; seis libros y mas de cien Comunicaciones a Congresos Nacionales e Internacionales.

Como ha comentado el Dr. Sánchez Guijo el “Curriculum Vitae” del Dr. D. José A. Milán, refleja su ininterrumpida dedicación a la Asistencia, Docencia e Investigación médica; y, su sólida vocación profesional. Desde 1971, fecha en la que obtiene la Licenciatura de Medicina, hasta la actualidad son 50 años.

El discurso presentado y titulado “El Riñón como Principal Regulador de la Homeostasis del Medio Interno”, refleja la seriedad científica del Dr. Milán.

Tras haber hecho el laudatorio de rigor como corresponde en este tipo de actos, y continuando la línea que inicié hace algunos años, me acerco a los presentes en esta solemne ocasión, y muy especialmente a los menos vinculados con nuestra Academia, a través de tres cuadros de nuestra pinacoteca. Nuestra Institución no debe estar en una burbuja al margen de la sociedad; todo lo contrario, debe estar inmersa en ella, pues es parte de ella directa o indirectamente. Para ello he elegido los cuadros de “Nuestra Señora del Pópulo; “El Niño de la Espina”, y, “La Virgen de los Ingleses”.

La “Virgen del Pópulo”, que quiere decir Virgen del Pueblo, es una advocación mariana que tiene su origen en Italia a raíz de la “*Salus Populi Romani*” venerada en la Basílica de Santa María la Mayor de Roma, y que data probablemente del siglo VI. “*Salus Populi Romani*” (*Protectora del Pueblo Romano*), es el nombre que se le da en el Siglo XIX al icono bizantino de la “Virgen y el Niño”, que la tradición atribuye a los primeros cristianos. Se encuentra en la Basílica de Santa María la Mayor en Roma.

La imagen llegó a Roma en el año 590 d.C. durante el pontificado del Papa Gregorio I, Gregorio Magno, o también San Gregorio (Roma, 540-Ibidem, 604). La imagen fue limpiada y restaurada por los Museos Vaticanos en 2018.

La imagen de la Virgen del Pópulo, que desgraciadamente ya no está en nuestra Real Academia, tiene 124 cm de alto por 94 cm de ancho frente a las medidas de las del Icono de la “*Salus Populi Romani*” comentada que corresponden a 117 x 79 cm.

La nuestra es un óleo sobre lienzo, de un autor anónimo y pintada, probablemente, en el Siglo XVII. En cambio la de la Basílica de Santa María la Mayor está pintada sobre un panel de madera de cedro.

En ambos cuadros María lleva un manto azul oscuro, con adornos de oro en forma de estrellas, sobre una túnica púrpura. Las letras en griego situadas en la parte superior que aparecen en el icono identifican a María como «Madre de Dios» (*MP ΘΥ*), como es habitual en el arte bizantino. En nuestro óleo no aparecen dichas letras.

La Virgen María está representada, en ambos cuadros, con un “maforion” azul y con un halo de color dorado. El “maforion” (“velo”) es un manto de tela grande que servía para cubrir la cabe-

za y los hombros de las mujeres nobles griegas, y por extensión, las orientales. En la tradición greco-bizantina se representaba a la Virgen María y a las mujeres santas llevando el “maforion”. A nivel de la frente, en ambos cuadros, y sobre el “maforion” se observa una Cruz dorada “similar” a la Visigoda o a la de la Victoria, que llevó Don Pelayo en la Batalla de Covadonga.

El halo dorado aparece en los dos cuadros, el del icono es más homogéneo, no tiene adornos y representa a una corona; en cambio en el de la Real Academia el halo tiene una serie de filigranas que lo aproxima y nos recuerda a una corona.

Las manos en ambos cuadros están cruzadas. La mano derecha de María aparece cruzada sobre la izquierda, que está agarrando la pierna, como abrazando dulcemente al hijo. En el dedo medio de la mano derecha lleva un anillo consular que simboliza su compromiso con el pueblo romano. En el cuadro de la Academia no se observa bien este detalle o, simplemente, el pintor anónimo no lo contempló. Aunque no lleva corona, si destaca la presencia en la mano derecha de María de un manípulo. Un ornamento en forma de pañuelo o estola pequeña, que es usado en la liturgia romana sujeto al antebrazo izquierdo sobre la manga del alba. En el caso de ambos cuadros este se encuentra en el brazo derecho sobre la túnica. Su origen parece hallarse en los pañuelos de etiqueta que ostentaban los romanos o en los que llevaban los cónsules al presidir los juegos públicos, para lanzarlo al medio del recinto como señal de su comienzo. Originalmente correspondía a un Símbolo Consular y después Imperial. Es probable que ambos pintores lo contemplaran en dichos cuadros al considerar a María como “Regina Coeli” (“Reina del Cielo”).

Los pliegues de la ropa tanto de la Virgen como la del Niño Jesús parecen como un relieve, que se ve reforzado por el uso del claroscuro.

El Niño Jesús se encuentra descansando sobre el brazo izquierdo de su madre, mostrándose como Pantocrátor, con su brazo derecho ligeramente levantado haciendo un gesto de bendición y llevando en su izquierda el Libro de la Vida, decorado con piedras preciosas. Esta decoración está muy bien recogida en el óleo del icono y no así en el de la Real Academia. El niño, en ambos cuadros, mira a su

madre, y esta a su vez mira hacia el frente pero no directamente al espectador.

La imagen del icono, y no así la de la Real Academia, está consagrada en un marco de bronce dorado adornado con amatistas.

En lo que a la ornamentación se refiere, como hemos podido observar en la iconografía, es distinta en las tres imágenes o cuadros. La primera de ellas, corresponde al icono bizantino adorado y ubicado en la Basílica de Santa María la Mayor y no en San Juan de Letrán de Roma, como refiere José Sebastián Bandarán (1885-1972); un Sacerdote Canónigo, Capellán Real y Director Espiritual de la Hermandad de la Esperanza de Triana, muy ligado al mundo de las Cofradías Sevillanas, ocupando distintos cargos en diferentes Hermandades, siendo honrado en diversas de ellas. El icono referido tiene dos interpretaciones en el tiempo; en la primera de ellas aparece la Virgen María con su Corona, el Anillo Consular en el dedo medio de la mano derecha y un Crucifijo colgado del cuello. Esta Cruz tiene una morfología que nos puede recordar a las Cruces Celta, Armenia o de Santo Tomás, muy parecidas entre ellas; e incluso, y muy probable, la Cruz Bizantina.

La segunda de ellas corresponde al Icono de la “*Salus Populi Romani*” tras la restauración efectuada por los Museos Vaticanos en 2018. Tras esta han desaparecido las Coronas de la Virgen María y la del Niño Jesús, la Cruz que colgaba del cuello y los adornos dorados que aparecían en el manto.

En la tercera, que es la que realizó nuestro pintor anónimo, la ornamentación es intermedia con respecto a los dos cuadros comentados. En este aparecen las Coronas de la Virgen y del Niño, aunque de forma no llamativa; también se observa una especie de estrella dorada en el “maforion” de la Virgen; y el pintor no ha contemplado la Cruz “Bizantina” colgada del cuello de la Virgen.

Según la tradición la “*Salus Populi Romani*” fue pintada por San Lucas en un trozo de madera de la mesa que se empleó en la Última Cena de Jesús con sus Apóstoles o bien, en una mesa construida por el propio Redentor que la Virgen María guardó tras su Crucifixión. Esta misma tradición dice que es una copia de una imagen aparecida de forma milagrosa en Lydda (Lod, Israel), en una Iglesia construida por los Apóstoles Pedro y Juan.

El vaticanista Sandro Magister, un periodista italiano nacido en 1943, que escribe para la revista “L’espresso”, y que se especializa en noticias religiosas, en particular sobre el Vaticano, refiere: “*Según la tradición, el ícono de Nuestra Señora del Populo es una copia, pintada por el evangelista San Lucas, de una imagen de María y el Niño Jesús que apareció milagrosamente en una Iglesia construida por los Apóstoles Pedro y Juan en la ciudad de Lydda*” (ahora conocida como Lod, en Israel).

Esta misma leyenda nos dice que la pintura permaneció en Lydda hasta que fue descubierta por Santa Elena en el siglo IV, junto con otras reliquias sagradas como la Cruz en la que murió Cristo. La pintura fue trasladada a Constantinopla, donde su hijo, el Emperador Constantino el Grande (Naissus, 272-Nicomedia, Bitinia y Ponto, 337), erigió una Iglesia para su entronización. Más tarde, el icono sería trasladado por la propia Santa Elena a Roma; aunque según otra versión el ícono llegó a Roma por mar, procedente de Creta, siendo acogido por el Papa San Gregorio Magno (Roma, 540-Ibidem, 604) en el año 590 d.C., en la ribera del Tíbar.

La pintura que había en la Real Academia, según comenta María Isabel López Garrido (María Isabel López Garrido, José María montaña Ramonet y Pedro Muñoz González. “La colección artística de la Real Academia de Medicina de Sevilla”. Edita: Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Imprenta: Pinelo Talleres Gráficos. Camas. Sevilla, 2012), es una copia anónima de la verdadera obra traída a España por San Francisco de Borja. Según José Sebastián y Bandaran (1885-1972), es la que hoy se encuentra en el lado de la Epístola en la Iglesia de los Jesuitas de la Calle de Jesús del Gran Poder de Sevilla. Hace unos meses los Jesuitas abandonan su Iglesia y su Casa.

Haciendo un recuento de los lugares relacionados con Nuestra Señora del Populo en Sevilla, tenemos que destacar el Convento que lleva su nombre, fundado en el Siglo XVII (1625) en el Barrio del Arenal de Sevilla por los Agustinos Recoletos y desamortizado en 1835. En 1815, tras la expulsión de los franceses, los Agustinos volvieron al Convento. El edificio fue desamortizado en 1835 y convertido en cárcel en 1837, para sustituir al antiguo presidio de la Calle Sierpe. La cárcel del Pópulo sirvió como tal hasta 1940. El edificio fue derribado y en 1947 se construyó el Mercado del Arenal. En el Museo de Bellas Artes de Sevilla se conservan los azulejos proce-

dentes de la fachada del Convento, realizados en torno a 1660; entre ellos destacamos los de la Virgen del Pópulo con el Niño Jesús.

Aún hoy, el Papa Francisco visita la Basílica de Santa María la Mayor para rezar ante la Virgen de "*Salus Populi Romani*" antes y después de cada viaje al extranjero. El 7 de Septiembre de 2013, pidió que sacaran el ícono a la Plaza de San Pedro y lo llevaran en procesión en medio de la multitud, cargado por cuatro soldados de la Guardia Suiza precedidos por dos niñas pequeñas con ramos de flores, para una vigilia de ayuno y oración por la Paz en Siria.

A continuación paso a comentar "El Niño de la espina". La escena nos presenta un Niño Jesús adolescente en lo que a la estatura se refiere, pero con un rostro y unas manos, especialmente la derecha, que corresponden a una persona adulta. Aparece sentado, en una silla de enea, con una amplia túnica de mangas anchas y color marrón claro con abundantes pliegues quebrados al modo de los primitivos flamencos. Con la cabeza ligeramente inclinada mirando pensativo su dedo índice en el que se ha clavado una espina de la corona que teje y que se encuentra apoyada sobre sus piernas. Es decir, el joven, transmitiendo serenidad y sosiego, anuda ramas de espinos para confeccionar una corona. La posición de la cabeza, que es correcta, muestra unos cabellos de color oscuro. La gama cromática es suave, con predominio de los tonos cálidos y pardos, que contrastan con el rojo intenso del trozo de cortinaje que se enrosca y sujeta sobre una columna. Para dar sensación de intimidad la escena se desarrolla en una habitación insinuada por las losetas del suelo, de azulejos blancos y negros. La combinación contrastante de colores clásicos indica la dinámica interior, lo del "día a día, lo del diario", y lo inusual. Se trata en definitiva de una obra en la que se funde armoniosamente la realidad cotidiana y el sentido trascendente.

En el lienzo destacan dos elementos; por un lado la túnica, de la que hemos hablado, llena de pliegues acusados y con aspecto de pesar enormemente. Por otro, llama la atención, en la parte superior izquierda del cuadro, dos "angelitos" que vuelan sobre una nube portando una Cruz. Por debajo de esta, y sobre una mesa, se observa una tablilla con la inscripción "INRI"; las siglas de la frase latina «*Iesus Nazarenus Rex Iudaeorum*», que se traduce al español como: «Jesús de Nazaret, Rey de los Judíos». Se trata de un monograma, un acrónimo de la versión latina de la frase que, según el Evangelio

de Juan (Juan 19:19), habría sido escrita en dicha tablilla por orden de Poncio Pilato (un Miembro del Orden Ecuestre y Quinto Prefecto de la Provincia Romana de Judea, entre los años 26 y 36), como explicación de la causa de la condena de Jesús a muerte en la Cruz.

Las variaciones iconográficas sobre este tema fueron numerosas hasta el punto de convertirse en predilecto de la pintura española. Efectivamente, influyó en muchos de los contemporáneos de Francisco de Zurbarán (Fuente de Cantos, Badajoz, 1598 – Madrid, 1664), sobre todo en Bartolomé Esteban Murillo (Sevilla, 1618–Ibidem, 1682), se traslada a México; y, fue muy reproducido por los contemporáneos, con mayor o menor acierto.

El tema fue defendido y tratado por escritores místicos que, gracias al entusiasmo militante del Concilio de Trento, en el siglo XVI lo pusieron de nuevo en la agenda. Esto se produce por haber sido «borrados» los relatos apócrifos de la infancia de Cristo por parte de dichos escritores. En este caso Ludolfo de Sajonia, apodado “*el Cartujano*”, (1295 ó 1300 - 1377 ó 1378), un escritor alemán perteneciente a la Orden de los Cartujos, menciona el tema en su obra titulada “*Vita Christi*”, escrita en latín hacia 1350 y traducida al castellano en Sevilla en 1537, pocos años antes de la apertura de dicho Concilio. La “*Vita Christi*” desde su impresión, recorre la tradición ascética del último medio siglo.

Ludolfo de Sajonia ingresó muy joven en la Orden de los Dominicos. Maestro de Teología, hacia los cuarenta y cinco años se hizo cartujo en busca de un mayor espacio para la oración y la contemplación. Cabe recordar que los monjes de la Cartuja de Sevilla fueron uno de los patrocinadores de Francisco de Zurbarán, por lo que no es de extrañar que el pintor conociera el texto.

Creemos interesante comparar el cuadro que estamos estudiando, el de la “Academia de Medicina de Sevilla” y los de Francisco de Zurbarán. En los cuadros de “El Niño de la Espina” de Zurbarán, que son más de tres, Jesús aparece sentado, en un banco y no en una silla de enea, con la cabeza ligeramente inclinada mirando pensativo su dedo índice en el que se ha clavado una espina de la corona que teje. Imagen esta similar en ambos oleos. Es un estudio que presenta una cabeza en posición correcta, con cabellos de oro rizados que enmarcan un rostro de expresión dulce y abstraída. En el cuadro

de la Academia el cabello es negro, lacio, y la cara del “adolescente maduro” está muy envejecida. El cuello del Niños Jesús de Zurbarán es más estilizado que el de la Real Academia. Viste amplia túnica de color gris violáceo, color de la penitencia, con abundantes pliegues. La gama cromática también es suave, con predominio de tonos cálidos, pardos, verdosos, grises y malvas; y, que también contrastan con el rojo intenso del cortinaje. Para dar sensación de intimidad introduce detalles de mobiliario y ajuar doméstico. En este caso la presencia de una pequeña mesa, a la derecha del cuadro, con el cajón entreabierto, sirve como soporte a uno de sus más bellos bodegones. Las flores de este, en un limpio y transparente jarro de vidrio, simboliza la pureza. Sobre la mesa también aparece un pequeño libro cerrado, símbolo de la sabiduría; y, un petirrojo como ave que prelude la Pasión.

El petirrojo tiene un pico fino, como todas las aves que se alimentan básicamente de insectos. Los adultos tienen la parte superior de color pardo y el vientre blanquecino; y, el cuello es corto.

Se trata en definitiva de una obra, que al igual que la de la Academia, en la que se funden armoniosamente lo terrenal, lo cotidiano, y lo trascendente.

El pintor anónimo intenta imitar en su cuadro la etapa de madurez de Zurbarán, hacia 1645-1650, cuando se alejó del estilo y el realismo austero y sombrío, inspirado en Michelangelo Merisi da Caravaggio (Milán, 1571- Ércole, 1610), para acercarse a los manieristas italianos.

Ambos lienzos, están llenos de un sutil sentido alegórico y de simbolismo; los cuerpos de los dos niños muestran una extraña gracia y elegancia. El éxito de estas obras de devoción popular fue considerable, retomado por seguidores e imitadores; y, ampliamente difundido en las colonias americanas.

En tercer y último lugar me refiero a la “Virgen de los Ingleses”. El retablo principal del Colegio de San Gregorio llegó a reunir un rico patrimonio y sobre todo, una interesante serie de pinturas, que situamos en un croquis que hemos diseñado, y que a continuación describimos. La denominada Virgen de los Ingleses es un óleo sobre lienzo de 175 x 122 cm, probablemente la obra pictórica más antigua que se encuentra en la Real Academia de

Medicina, ya que fue realizada en los primeros años del Colegio. A ella se refiere el fundador de Colegio Robert Persons, en su obra "Newes from Spayne and Holand" (Noticias de España y Holanda) editada en 1593.

En dicho óleo observamos a la Virgen de la Misericordia de cuerpo entero, de pié y con los brazos abiertos, ubicada y presidiendo el centro de la composición, que ocupa la mayor parte de este. La Virgen lleva una "túnica" o "alba" talar de color naranja, de mangas largas y estrechas; un manto turquesa que cubre los hombros y que se extiende sobre los brazos abiertos; y, un velo de tul liso de color blanco-roto que recubre la cabeza, la cara y el cuello, que por su textura permite ver los rasgos faciales. La Virgen lleva una corona abierta dorada, compuesta por un cerco de metal, decorada con ocho puntas elaboradas con el mismo metal que la base.

A cada lado dos estudiantes, de tez blanca y cabellos rubios, flanqueándola. Los cuatro alumnos, en posición de hinojos y con las manos en posición orante, vestidos con una especie de jubón largo de color negro o de sotana llamada "loba" de gran holgura, que se ensanchaba en los hombros para caer luego perpendicularmente hasta los pies; y, con los cuellos de "lechuguilla", de color blanco, que contrastan con la sobriedad del traje.

Estos parecen protegerse, de forma muy especial, bajo el manto de nuestra "Bendita Señora", la "Reina del Cielo", contra la persecución de la Reina de Inglaterra. Los estudiantes acostumbran a reunirse en la Iglesia todos los días, tras la cena, para rezar la letanía de "Nuestra Señora"; y para similar fin parece que sirve dicho cuadro.

En la parte superior del cuadro, por encima de las cabezas de los alumnos y de los brazos de la Virgen, se observan tres palabras en latín: ANGLIA DOS MARIAE (Inglaterra dote de María). Las palabras recogen la piadosa tradición por la que se considera a Inglaterra el primer reino ganado por Cristo y regalo o dote de la Virgen.

Todo este conjunto se asienta sobre un friso de corte clásico con volutas, a modo de una laude marmórea con la inscripción latina de cuatro versos: "Prima dedit sceptrum conversa Britannia nato". "Virginis; hinc dicta est Anglia, dos Mariae". "Ergo tuam repetas, Mater sanctissima, dotem". "Quinque tuo repetunt iure, tuere pia" (Britania fue la primera en convertirse y entregar el cetro al Hijo de

María. Desde entonces se denomina a Inglaterra la Dote de María. Por tanto, Madre Santísima, vuelve a recobrar tu dote; y, protege, piadosa, con tu justicia a los que van a recobrarla).

Martínez del Valle (Gonzalo José Martínez del Valle. “En torno a la iconografía del Triunfo de San Gregorio de Juan de Roelas”. *Archivo Español de Arte* 81, 322, 2008) refiere que el propio Persons desarrolla algo más el sentido de estos versos. Britannia, ahora llamada Inglaterra, fue el Primer Reino que entregó su Cetro Real a Jesucristo, el hijo y esposo de Nuestra Señora. Así, según una opinión piadosa, los autores ingleses dijeron que Inglaterra era la “Dote de Nuestra Señora”. Por tanto, “estos escolares de la pintura, en consideración que éste y todo santo honor, le fueron quitados, le suplican que recupere su antigua dote; y, que los asista para ir en su nombre y en el de su hijo para arreglar este tema, con la predicación y la enseñanza y ofreciendo su sangre para recobrarla”.

Martínez del Valle (Gonzalo José Martínez del Valle. “En torno a la iconografía del Triunfo de San Gregorio de Juan de Roelas”. *Archivo Español de Arte* 81, 322, 2008), concluye en su artículo que esta pintura, además de ser una respuesta a los ataques procedentes del anglicanismo, es un “sermón” destinado a los alumnos del Colegio de San Gregorio en la que se les recuerda que debían recuperar Inglaterra para la Cristiandad y para la Virgen María, tierra que había sido fiel al Papa antes que ningún otro Reino y que para este fin debían estar preparados para el sacrificio y el martirio que les permitiría alcanzar el verdadero Reino que era el Celestial donde los únicos soberanos son Cristo y su Madre. En este sentido Murphy (Martin Murphy. *Ingleses en Sevilla. El Colegio de San Gregorio, 1592-1767*. Sevilla: Universidad de Sevilla, 2012, 269 pp) refiere que tras la ruptura religiosa, se produjo una relación especial entre los católicos ingleses y España. De alguna manera Felipe II (1527-1598), que había sido Rey inglés por su matrimonio con María I de Inglaterra (1516-1558), sintió cierta responsabilidad ante ellos. Entre otras cosas, esto motivó la constitución de tres colegios para ingleses en España: San Albano en Valladolid, San Jorge en Madrid y San Gregorio en Sevilla.

La Reina María es conocida por su intento de abrogar la Reforma Anglicana, que había comenzado durante el reinado de su padre, Enrique VIII. Las ejecuciones que marcaron la restauración del catolicismo en Inglaterra e Irlanda suscitaron que sus oposito-

res protestantes la apodaran «María la Sanguinaria» (Bloody Mary). Fue la única hija de Enrique VIII con su primera esposa, Catalina de Aragón (1485-1536), en sobrevivir hasta la edad adulta.

El Colegio Inglés de Sevilla fue fundado por el Jesuita Robert Persons (1546-1610) en 1592, bajo la advocación de San Gregorio Magno, Apóstol de Inglaterra y era un seminario para jóvenes ingleses católicos que se preparaban para la misión de reconvertir Inglaterra a la Fe de Roma y para un probable martirio. En efecto, los alumnos se comprometían mediante votos a regresar a Inglaterra como sacerdotes en una ceremonia que causaba una gran impresión en Sevilla. Por otro lado, los Jesuitas Ingleses del San Gregorio aportaron una experiencia internacional muy útil en una ciudad tan cosmopolita en aquella época.

En opinión de Murphy (Martin Murphy. Ingleses en Sevilla. El Colegio de San Gregorio, 1592-1767. Sevilla: Universidad de Sevilla, 2012, 269 pp) el Colegio de San Gregorio no era una Facultad de Teología sino un Seminario, el único Seminario Tridentino que existía en Sevilla, que tenía su propio programa específicamente diseñado para la preparación de futuros misioneros: Retórica, poesía, griego, filosofía, teología, controversia contra herejes, música, canto y ceremonias. En Mayo de 1594 fue la constitución formal mediante la Bula del Papa Clemente VIII (1536-1605), "*Inter multiplices animi nostri curas*", por la que se le otorgó los mismos privilegios del Colegio San Albano de Valladolid, entre ellos la equiparación de sus Titulaciones o Grados a los de las Universidades de Oxford y Cambridge. El libro de Murphy (Martin Murphy. Ingleses en Sevilla. El Colegio de San Gregorio, 1592-1767. Sevilla: Universidad de Sevilla, 2012, 269 pp) incluye una lámina con un Diploma de Doctorado en Teología otorgado por el Rector del Colegio en el Siglo XVIII: "Rector, et Collegium Anglorum Societatis Iesu D. Gregorii Magni in Civitate Hispalensi in Provincia Boetica".

El Colegio de los Ingleses o de San Gregorio se integró e insertó plenamente en el entramado urbano hispalense, en la vida de la ciudad, y fue escenario de los infortunios que sufrió Sevilla, como la riada del Guadalquivir de 1626, que afectó a la estructura del edificio; o, la peste de 1649 que causó algunas bajas entre la Comunidad Religiosa.

El lienzo de nuestra Real Academia, hay que fechar en los comienzos del Colegio en el año 1592. Es de autor anónimo y quizás inspirado en algún grabado. Presenta un dibujo muy marcado y un pobre colorido. En un inventario de la Academia de Medicina de 1817 se sitúa a la izquierda de la pintura de mayor nivel artístico que presidía el Retablo Mayor de la Iglesia, y que representa “El Triunfo de San Gregorio”. Este cuadro fue pintado por Juan de Roelas (Flandes, 1570-Olivares, 1625) en 1609.

En la Real Academia de Medicina en la calla Abades el cuadro se encuentra en la actualidad presidiendo una pequeña sala, decorada con muebles antiguos, al lado del Salón de Plenos. Esta sala, y tras escuchar la opinión de la Junta de Gobierno, próximamente será nominada “Virgen de los Ingleses”.

La “Virgen de los Ingleses” o “Virgen de la Misericordia” procede iconográficamente de lo más profundo del mundo medieval. Parece que el modelo o prototipo inicial se debe a un grabado atribuido a Cornelis de Jode o, al menos, a su taller familiar. Cornelis de Jode (Amberes, Bélgica, 1568 -Mons, Bélgica, 1600) fue un grabador, cartógrafo y editor flamenco, hijo y continuador de Gerard de Jode (Nimega, 1509-Amberes, 1591) y padre del también grabador Pieter de Jode (Amberes, 1579-Ibidem, 1634), llamado Pieter de Jode I o “El Viejo” ; su hijo, Pieter de Jode II (Amberes, 1606 - ¿Inglaterra?, después de 1674), llamado “El Joven” continuó el oficio paterno. Además de su trabajo como editor de mapas, que era a lo que se dedicaba fundamentalmente la “saga” de “los Jode”, realizó grabados de asuntos históricos y religiosos, entre ellos el de la “Virgen de la Misericordia” al que nos referimos.

Este modelo de Virgen es el más extendido en la Historia del Arte; desarrollado desde el “Duecento” y el “Trecento” hasta la pintura gótica italiana de los Siglos XIII y XIV. En dicho modelo, la Virgen cobija bajo su manto a un grupo que puede ser de donantes o comitentes, que se hacen retratar de esa manera; nobles, clérigos, monjes, o gremios de cualquier actividad. Cuando se trata de presos cautivos hablamos de “Virgen de la Merced”, pues rescatarlos es la función de la Orden Mercedaria.

La iconografía bizantina de la “Virgen de la Misericordia”, “de la merced” o “de los Ingleses”, denominada “Intercesión” o “Pro-

tección de la Madre de Dios” (*Skepé* –Σκέπη, en griego; y, *Pokrov* – Покровъ, en ruso) es similar, en este caso con el “Velo Protector de la Theotokos”.

De los numerosos modelos de Vírgenes de “La Misericordia”, de “Los Ingleses” o de “La Merced”, que existen en Europa y, fundamentalmente, en América Latina y que podemos observar en las distintas imágenes, me voy a centrar en tres de ellas:

“La Virgen de las Cuevas”, de Francisco de Zurbarán (1598-1664), corresponde a un óleo sobre lienzo, de 1655, de 267 cm de altura por 325 cm de ancho, de estilo Barroco, que se encuentra en el Museo de Bellas Artes de Sevilla. La composición, de gran simetría, retoma un modelo derivado de las “Vírgenes de la Misericordia medievales”, devoción cartujana por excelencia. Aparece la Virgen de pie, en el centro de la composición, que acoge bajo un manto, extendido por dos pequeños ángeles, a unos frailes cartujanos que se arrodillan a ambos lados (seis en cada grupo) en actitud devota. A los pies de la Virgen, se disponen rosas y jazmines recreados con el detallismo propio de los bodegones de Zurbarán. Este manto, divide la escena en dos realidades: la terrenal, en la zona inferior ya descrita, y la celestial, con predominio del dorado en la zona superior, en la que se recrea la aparición del Espíritu Santo en forma de Paloma y rodeado de querubines. Destaca en esta obra, el excelente trabajo colorista del pintor, así como los matices rosas para la túnica y azules para el manto que contrastan con el blanco de las vestiduras de los cartujos y la oscuridad de la parte interior del manto.

“Los cobijados”, en esta devoción arcaica, hicieron que el lienzo de Zurbarán fuera muy poco apreciado durante años, tachándose de anticuado. Al tiempo, la adopción de una iconografía tan antigua hace difícil atribuir la fecha de realización y a veces se ha catalogado entre su obra temprana. Sin embargo estos problemas no disminuyen en absoluto el interés del lienzo. La “Virgen de Misericordia” es un tipo de Virgen protectora que normalmente era representada por encargos de colectivos que se representan bajo su admonición. Estos colectivos suelen ser comunidades monásticas, como los cartujos que dan sobrenombre al lienzo, conocido también como la “Virgen de los Cartujos”. María extiende sus brazos bajo los cuales se recogen los frailes. Unos angelitos le ayudan a extender su manto como si fueran alas que acogen bajo sí las cabezas de los monjes, famosos por

su austeridad (no podían hablar, usaban las telas más bastas para su vestido, no comían carne y sólo podían afeitarse seis veces al año).

El segundo se titula “Patrocinio de la Virgen con Santos Jesuitas” o “María madre de la Compañía de Jesús” y corresponde a un óleo sobre tela, anónimo cuzqueño, de entre 1670-1690, de 186.5 x 135 cm. 210 x 158 cm, que se encuentra en el Museo de Arte de Lima (MALI). El cuadro fue una donación perteneciente a la Colección Petrus y Verónica Fernandini.

Entre los pintores que trabajaron al servicio de los Jesuitas de Cuzco se halla el autor de esta pieza alegórica, cuyo estilo europeísta refleja la vocación cosmopolita de la Compañía de Jesús. La Virgen María, al centro del lienzo, extiende los brazos con gesto magnánimo, mientras despliega su manto protector sobre los miembros de la orden, ayudada por dos ángeles. A sus pies oran de rodillas el fundador, San Ignacio de Loyola, y cinco de los principales Santos Jesuitas. La obra se inspira en una conocida estampa del flamenco Cornelis de Jode (Amberes, Bélgica, 1568 -Mons, Bélgica, 1600), o de su hijo Pieter de Jode (Amberes, 1579-Ibidem, 1634), llamado Pieter de Jode I o “El Viejo” ; o, de su nieto, Pieter de Jode II (Amberes, 1606 - ¿Inglaterra?, después de 1674), que representa a la “Virgen de la Merced”, simplificando sus elementos. No está del todo claro, pero sí es evidente que el grabado salió del “Taller de los Jode”. De este modo, la imagen procuraba situar a la Compañía, orden de reciente fundación, en pie de igualdad frente a antiguas congregaciones; como Mercedarios, Carmelitas o Capuchinos, que en el Siglo XVII retomaron la fórmula de la “Virgen de Misericordia” medieval para invocar de este modo el Patrocinio Directo de María. Ella viste aquí la túnica blanca y el manto azul distintivos de la Purísima, asumiendo el papel de “Mater Societate Iesu”, para simbolizar así el protagonismo de los Jesuitas como fervorosos defensores de la Doctrina Concepcionista. Todo ello ponía a su vez en escena el creciente predicamento de los hijos de San Ignacio de Loyola entre las elites andinas, al momento de concluir la edificación definitiva de su templo y colegio en el antiguo Amarucancha de la Plaza Mayor, en abierta rivalidad con la propia Catedral del Cuzco.

El tercero corresponde a la “Virgen de la Merced y los donantes Gregorio Ugarte y Juana Salinas”. Composición, de formato rectangular apaisado, esta compuesta en base a cinco figuras antropomor-

fas. La figura central corresponde a una mujer joven (La Virgen), de tez blanca y cabello oscuro largo y ondulado, de pie y de cuerpo entero. Su postura es frontal con los brazos extendidos hacia los costados y su cabeza se inclina levemente hacia su costado derecho. Presenta halo dorado. Viste corona dorada con pedrería, túnica de color blanco y capa del mismo color con borde dorados, que presentan pliegues y sombras. La capa es sujeta, abierta, por dos personajes alados, ubicados uno a cada lado de la figura principal y en un plano superior a ella.

También junto a la figura central femenina, pero en una altura inferior, hay una pareja de personajes. A la izquierda de la composición, una mujer de mediana edad (Juana Salinas) y contextura gruesa, de tez blanca y cabello oscuro. Viste capa oscura, blusa grisácea de cuello alto y con encajes sobre abdomen y pollera ancha con pliegues, de color rojo oscuro. Su postura es de rodillas, probablemente, y destaca su mano derecha cargando un rosario.

A la derecha (Gregorio Ugarte) y enfrentado a la mujer, un hombre en postura arrodillada y sus manos con las palmas juntas en gesto de oración, de tez blanca y pelo cano. Viste traje elegante compuesto de chaqueta y abrigo, de colores rojo y azul, con decoraciones plateadas. A su derecha se observa un escudo.

En el fondo, se observa un cielo de tonos celeste y rosa, con el recurso pictórico de «rompimiento de gloria».

Gregorio de Ugarte y Avaria nació en Santiago, hacia 1695, hijo de Juan de Ugarte Urrispuro, Capitán Español y de Bartolina de Avaria. Gregorio fue Alcalde Ordinario de Santiago Chile en 1731, luego Regidor, Juez de Pesquisas y Teniente de Capitán General en La Serena. Se casó con Juana de Salinas.

En inscripción en la pintura aparece con el nombre de Gerónima, al parecer puesto posteriormente. Esta obra estuvo hasta 1830 en el Presbiterio del antiguo Templo de la Compañía de Jesús en Santiago. La obra representa a los Fundadores de la Familia, bajo el manto protector de la “Virgen de la Merced” En la actualidad el óleo se encuentra en el Museo Histórico Nacional de Santiago de Chile.

La relación entre grabado y pintura (Óleo sobre tabla o lienzo) es una cuestión que abordan los tratadistas como un elemento más

en el proceso de aprendizaje en el taller, ya sea como sugerencia para la composición ya como denuncia de aquellos artistas que no alcanzan la creatividad deseada para crear obras originales y se limitan a copiar estampas, como condena Francisco Pacheco en su “Arte de la pintura”. Esta normalidad en la utilización de estampas como recurso compositivo las convierte en objeto de estudio de interés para profundizar en una época, escuela o artista; con esto, el grabado se convierte en herramienta fundamental para el investigador. La estampa pasa a ser un documento de especial relevancia que puede aportar datos desconocidos hasta el momento e imposibles de localizar documentalente y que, por otro lado, nos traslada al momento germinal en el que el artista decide qué obra llevar a cabo, como si de un viaje en el tiempo se tratara.

El lienzo de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, de finales del Siglo XVI, tiene un paralelismo con la imagen de “Nuestra Señora de la Vulnerata”, también conocida como “Virgen Vulnerata” o “Virgo Vulnerata”. Las primeras referencias históricas de la imagen datan de 1596. Durante el verano de aquel año, Robert Devereux (1536-1624), II Conde de Essex y favorito de la Reina Isabel I, convenció al Gobierno Inglés llevar a cabo un ataque armado contra España.

El 13 de Junio de 1596 la Armada Inglesa mandada por Lord Charles Howard de Effingham, Almirante de la Flota Inglesa, Primer Conde de Nottingham y Héroe que fue de la Armada, zarpó de Plymouth; con la colaboración del Estatúder Guillermo Luis de Nassau-Dillenburg. La flota estaba formada por 150 naves inglesas, de las que 17 pertenecían a la Royal Navy; 40 estaban bien artilladas, el resto eran urcas, pataches y embarcaciones comerciales de menos de 200 toneladas; y 80 lanchas propias para reconocimientos y desembarco. Todas estas embarcaciones fueron divididas en cuatro escuadras mandadas por el propio Almirante Howard. Las fuerzas terrestres estaban bajo el mando de Robert Devereux, II Conde de Essex con 6.360 soldados de paga, 1.000 voluntarios ingleses y 6.772 marineros.

A estas fuerzas se unieron otras 20 naves (naos, urcas y charrúas) de las Provincias Unidas de los Países Bajos con 1.000 marineros y 1.000 soldados veteranos, bajo el mando del Almirante John de Duyvenvoorde, Señor de Warmond.

Tras la llegada de las tropas a Cádiz el 30 de Junio, los ingleses y los holandeses saquearon la ciudad durante seis días. Una enorme flota apareció en el horizonte de la ciudad de Cádiz: “La más hermosa que se ha visto”, indicaba un testigo. Una belleza que se traducía en 170 naves, 10.000 marineros, 15.000 infantes y provisiones para tres meses. Al día siguiente las embarcaciones españolas que podían hacer frente se encontraban destruidas, desembarcando ingleses y holandeses en una Ciudad que quedo a su merced durante dos semanas, con ausencia de sus posibles defensores. Una Ciudad pequeña eso si, que se había convertido en el símbolo del poder marítimo de la Monarquía de Felipe II.

El asalto provocó la destrucción de los buques de guerra españoles, pero las tropas que desembarcaron, aunque respetaron a la población civil, se propusieron infligir daños sustanciales a la propiedad. Se produjeron robos e incendios de numerosos palacios e iglesias, motivo por el que algunos gaditanos acudieron a la Catedral, lugar en el que recibía culto la imagen de “Nuestra Señora de la Vulnerata”, que en aquel entonces recibía la denominación de “Virgen del Rosario”. Una Virgen perteneciente a la Escuela Sevillana, que portaba en su regazo al Niño Jesús. Varios invasores holandeses irrumpieron en la Catedral y se llevaron la imagen, a la que despojaron de su cetro y corona, con el fin de destruirla por considerarla una manifestación iconoclasta de acuerdo con el dogma del protestantismo.

La talla fue públicamente profanada y arrastrada desde el Templo-Catedral hasta la Plaza del Mercado. Fue en principio sarcásticamente venerada para después recibir numerosas cuchilladas, cortes de espada y golpes de hacha que deformaron su rostro, siéndole amputados ambos antebrazos así como la talla del Niño Jesús, que cargaba en su regazo; imagen que quedó reducida a astillas.

La imagen era la titular de la Cofradía de los “Morenos”, ubicada entonces en una ermita que era propiedad de los Hermanos descendientes de antiguos esclavos de raza negra. En el lugar de la ermita se edificó el Convento de Santo Domingo donde se venera en la actualidad la Patrona de Cádiz.

Ese mismo año la imagen mutilada fue sacada en secreto de la Ciudad de Cádiz y depositaba en el Oratorio Privado de Madrid del

Adelantado Mayor de Castilla, Martín de Padilla, y de su Esposa la Condesa de Santa Gadea, Luisa de Padilla. Los estudiantes y profesores católicos del Colegio de los Ingleses de Valladolid pidieron a la Condesa el derecho de hacer reparación por el comportamiento de sus compatriotas protestantes que habían mutilado la imagen. Aunque de mala gana ella consintió por fin, trasladaron la imagen a Valladolid el 8 de Septiembre de 1600 y fue recibida por Margarita de Austria, esposa de Felipe III. Fue instalada con gran solemnidad detrás del Altar Mayor de la Capilla del Colegio de los Ingleses en Valladolid, denominado también Colegio de San Albano, donde se encuentra desde entonces.

Dos ciudades, Valladolid y Cádiz, y un País, el Reino Unido, permanecen vinculados entre sí por la advocación mariana de la conocida como “Virgen Vulnerata”. «No es la historia de una Virgen, sino de todo el giro político, social y religioso que rodea a esta imagen».

“Nuestra Señora de la Vulnerata” (del latín, vulnerada o injuriada) es una talla de madera mutilada en sus brazos, con la cara rajada y unos pequeños pies como único rastro del Niño Jesús que sostenía en sus brazos cuando fue ultrajada por las tropas inglesas y neerlandesas que tomaron Cádiz en 1598.

Ese ataque, dos años antes de la muerte de Felipe II, tiene su origen en la enemistad anglo-española que tuvo en 1588 su principal y más inmediato precedente en la derrota de la Armada Invencible frente a las costas británicas.

«Es así de duro y de contradictorio, pero la devoción por “La Vulnerata se produce cuando destrozan su talla. De no haber sucedido así, hubiera sido una más de tantas imágenes que se veneran en la Ciudad de Cádiz» y, en relación con cuyo origen, algunas hipótesis identifican con la Patrona de esa Capital, la “Virgen del Rosario”, y otras con la de “La Victoria”.

Ilustrísimo Sr. Dr. D. José Antonio Milán Martín, bienvenido a Esta Real Institución...; bienvenido a esta, su CASA.

Que así sea, he dicho.

