

Función tubular en lesión renal aguda

Víctor M. Ulloa-Galván 

Nefrología, Departamento de Enseñanza e Investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

Resumen

La lesión renal aguda (LRA) se caracteriza por pérdida súbita de la función renal, definida por consenso como incremento de creatinina sérica y reducción del gasto urinario. Sin embargo, la evaluación actual subestima la disfunción tubular que se puede presentar en eventos lesivos. La evidencia demuestra que alteraciones funcionales tubulares se asocian con progresión a enfermedad renal crónica y mayor riesgo de sufrir de LRA. El túbulo contorneado proximal está implicado en la reabsorción de sodio, glucosa y bicarbonato (por mencionar los procesos más representativos); en la LRA el daño mitocondrial, el estrés oxidativo y la pérdida de transportadores conducen a desequilibrios hidroelectrolíticos. El asa de Henle, crucial para la concentración urinaria, ve reducida su actividad y genera resistencia a fármacos diuréticos. En el túbulo distal se altera la capacidad de excreción de potasio y acidificación urinaria, lo que causa hiperpotasemia y estados de acidosis. En diferentes contextos clínicos asociados a LRA se presentan alteraciones funcionales en el epitelio tubular, en el síndrome cardiorenal, asociado a la hipoperfusión y la activación neurohormonal se presenta un aumento de la reabsorción de sodio y agua, agravando la congestión y el daño tubular. Mientras que la LRA asociada a sepsis, la inflamación sistémica y el estrés oxidativo dañan directamente las células tubulares, lo cual reduce la reabsorción de solutos y promueve los fibróticos. La regeneración tubular es crucial para la recuperación, pero daños graves o repetidos conducen a fibrosis y favorecen el desarrollo de afección renal crónica. Identificar las alteraciones tubulares permite mejorar en la comprensión del fenómeno de afección de la nefrona completa durante la LRA, y con ello mejora en búsqueda de estrategias para mitigar el daño renal durante eventos agudos en diferentes contextos agudos que se asocian a LRA.

Palabras clave: Lesión renal aguda. Función tubular renal. Daño tubular renal.

Tubular function in acute kidney injury

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is characterized by a sudden loss of kidney function, defined by consensus as an increase in serum creatinine and a reduction in urine output. However, current assessments underestimate tubular dysfunction, which can occur during injury. Evidence shows that functional tubular alterations are associated with progression to chronic kidney disease and an increased risk of AKI. The proximal convoluted tubule, responsible for reabsorbing sodium, glucose, and bicarbonate (among other key processes) undergoes mitochondrial damage, oxidative stress, and loss of transporters in AKI, leading to electrolyte imbalances. The loop of Henle, crucial for urine concentration, exhibits reduced activity and develops resistance to diuretics. Meanwhile, the distal tubule impairs potassium excretion and urinary acidification, causing hyperkalemia and acidosis. In different clinical contexts associated with AKI, functional alterations occur in the tubular epithelium. In cardiorenal syndrome,

*Correspondencia:

Víctor M. Ulloa-Galván
E-mail: victor.ulloagalvan@gmail.com

Fecha de recepción: 09-06-2025

Fecha de aceptación: 28-06-2025

DOI: 10.24875/NFM.M25000020

Disponible en línea: 19-08-2025

Nef. Mex. 2025;46(3):102-108

www.revistanefrologiamexicana.com

0187-7801 / © 2025 Colegio de Nefrólogos de México AC. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

linked to hypoperfusion and neurohormonal activation, there is an increase in sodium and water reabsorption, worsening congestion and tubular damage. In contrast, sepsis-associated AKI involves systemic inflammation and oxidative stress, directly damaging tubular cells, reducing solute reabsorption, and promoting fibrosis. Tubular regeneration is crucial for recovery, but severe or repeated injuries lead to fibrosis and contribute to chronic kidney impairment. Identifying tubular alterations improves our understanding of complete nephron involvement in AKI, guiding the development of strategies to mitigate kidney damage during acute events associated with AKI.

Keywords: Acute kidney injury. Renal tubular function. Renal tubular damage.

Introducción

La lesión renal aguda (LRA) se define como pérdida súbita de la función renal, la cual es identificada con un incremento de niveles séricos de creatinina y disminución del gasto urinario que se presenta en un periodo menor a 7 días¹. Sin embargo, con la definición actual se deja de lado el comportamiento de la función tubular renal en el estado patológico renal agudo, que más frecuentemente se presenta en pacientes hospitalizados. Las alteraciones en la función tubular se han descrito en asociación con diversos eventos adversos en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), como hipotensión, LRA y caídas, independientemente del grado de afectación de la función renal establecido por albuminuria o tasa de filtrado glomerular estimada². La evaluación de la función tubular renal en pacientes con ERC ha permitido incluso establecer asociación con su progresión, así como riesgo para desarrollo de LRA, esto incluso sobre los biomarcadores actuales de lesión celular del epitelio tubular renal³. Diferentes estudios han identificado que alteraciones en la función tubular en pacientes con enfermedad renal aguda en unidades de cuidados intensivos, en específico la presencia de disfunción tubular proximal (esto mediante la identificación en el déficit de reabsorción de glucosa y diferentes tipos de proteínas en orina), suele estar asociado con mayor tendencia de LRA y gravedad⁴. Por lo anterior, esta revisión plantea realizar una descripción de las diferentes alteraciones en la función tubular que se pueden presentar durante un evento de LRA, en sus diferentes segmentos anatómicos y principales causas.

Funcionamiento tubular renal normal

La función del epitelio tubular renal es compleja y conjunta a través de sus diferentes segmentos anatómicos, lo que dificulta su evaluación específica por sección anatómica, además de requerir de la comprensión de las diferentes funciones que evaluar, en principio de reabsorción y secreción de los diferentes

solutos y constituyentes bioquímicos posibles que evaluar en la orina. El túbulo contorneado proximal (TCP) es el segmento más activo metabólicamente y en él tiene lugar la reabsorción de aproximadamente el 65% del sodio y el agua filtrados, así como la glucosa, los aminoácidos y el bicarbonato. Las células epiteliales del TCP poseen un borde en cepillo apical que aumenta la superficie de absorción y abundantes mitocondrias para proporcionar la energía necesaria para el transporte activo⁵. La reabsorción de sodio en el TCP es impulsada principalmente por la bomba sodio-potasio ATPasa (Na^+/K^+ -ATPasa), ubicada en la membrana basolateral del epitelio tubular⁶. El asa de Henle (AH) se divide a su vez en rama descendente delgada, rama ascendente delgada y rama ascendente gruesa, dadas las diferentes características funcionales y estructurales. La rama descendente es permeable al agua pero relativamente impermeable a los solutos, lo que permite la reabsorción pasiva de agua hacia el intersticio medular hipertónico⁷. La rama ascendente gruesa es impermeable al agua pero transporta activamente sodio, potasio y cloro ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ cotransportador), contribuyendo a la creación y mantenimiento del gradiente osmótico medular, esencial para la concentración de la orina^{7,8}. El túbulo contorneado distal (TCD) y el conducto colector son los sitios donde la regulación hormonal ajusta la reabsorción de sodio, agua y la secreción de potasio e hidrógeno. La aldosterona, secretada por la glándula suprarrenal, estimula la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en las células principales del TCD y el conducto colector⁹. De igual forma, la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina, liberada por la hipófisis posterior, aumenta la permeabilidad al agua de las células principales del conducto colector mediante la inserción de canales de agua llamados acuaporinas (AQP) en la membrana apical¹⁰. Mientras que las células intercaladas del conducto colector causan la secreción de ácido, por las células tipo A, y de bicarbonato, por las células tipo B, desempeñando un papel crucial en la regulación del equilibrio ácido-base¹¹.

Cambios fisiopatológicos en lesión renal aguda

Una de las características fisiopatológicas de la LRA es el consecuente daño a las células del túbulo renal, conocido como daño tubular renal¹², daño que puede ser causado por una variedad de factores determinada por las causas de la LRA, en las que se puede englobar de forma práctica isquemia, nefrotoxinas, sepsis e inflamación¹³. El daño tubular renal implica una serie de alteraciones estructurales y funcionales en las células epiteliales de los túbulos renales. Morfológicamente, se pueden observar necrosis celular, pérdida del borde en cepillo, vacuolización y descamación de células hacia la luz tubular, formando los característicos cilindros celulares¹⁴. Estas alteraciones estructurales conducen a una disfunción en las principales funciones tubulares, como la reabsorción de electrolitos y agua, la secreción de productos de desecho y el mantenimiento del equilibrio ácido-base. La isquemia, causada por una reducción del flujo sanguíneo renal, es una de las causas más comunes de LRA, especialmente en contextos de hipotensión, ya sea por mal distribución o hipovolemia, así como en eventos quirúrgicos, con la consecuente disminución de aporte de oxígeno y nutrientes, finalizando con la depleción de ATP en las células tubulares, lo que interrumpe los procesos dependientes de energía y causa daño y disfunción del epitelio tubular renal¹⁵. Las sustancias consideradas como nefrotoxinas, ciertos fármacos (aminoglucósidos, anfotericina B), medios de contraste radiológico y las propias toxinas endógenas (mioglobina, hemoglobina), también pueden inducir daño celular tubular directo. Estas sustancias pueden acumularse en las células tubulares, alterando su metabolismo, causando estrés oxidativo y daño directo a las membranas celulares¹⁶. El estado de sepsis, al ser una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada a infecciones, puede desencadenar LRA por medio de múltiples mecanismos, incluyendo la liberación incrementada de mediadores inflamatorios, que repercuten con la disfunción endotelial y la alteración de la microcirculación renal. Estos procesos pueden dañar directamente las células tubulares y comprometer la función tubular renal¹⁷. La misma inflamación juega un papel importante en la patogénesis de la LRA, ya que las mismas células tubulares dañadas liberan citocinas y quimiocinas que atraen células inmunitarias al intersticio renal, exacerbando la inflamación y el daño tisular¹⁸. La magnitud y la duración del daño tubular renal son factores determinantes en la gravedad y el pronóstico de la LRA. La

capacidad de las células tubulares para regenerarse y reparar el daño es crucial para la recuperación de la función renal. Sin embargo, en casos de daño grave o prolongado, puede producir fibrosis intersticial y contribuir al desarrollo de ERC¹⁹.

Alteraciones del túbulo renal en lesión renal aguda por segmentos funcionales

Túbulo contorneado proximal

El TCP es un segmento altamente vulnerable del nefrón y juega un papel central en la patogénesis de la LRA. Su alta actividad metabólica, su extenso borde en cepillo y su ubicación estratégica lo exponen a diversos insultos como alteraciones funcionales en el TCP, que incluyen defectos en la reabsorción de solutos, disfunción mitocondrial y activación de vías inflamatorias²⁰.

ALTERACIONES EN LA REABSORCIÓN TUBULAR

En el TCP se reabsorbe aproximadamente el 60-70% del filtrado glomerular, incluyendo glucosa, aminoácidos, fosfato y bicarbonato²¹. En la LRA, la integridad de las células tubulares se ve comprometida, lo que lleva a una disminución en la expresión y actividad de transportadores clave como el cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC2) y los transportadores de sodio-glucosa²². Esto resulta en una pérdida urinaria de nutrientes esenciales y electrolitos, contribuyendo a desequilibrios hidroelectrolíticos como hiponatremia e hipopotasemia²³.

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y ESTRÉS OXIDATIVO

Las células del TCP dependen en gran medida de la respiración mitocondrial para generar trifosfato de adenosina (ATP), necesario para los procesos de transporte activo²⁴. Durante la LRA, la hipoxia renal y la isquemia-reperfusión provocan daño mitocondrial, con una disminución en la fosforilación oxidativa y un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)²⁵. Esto agrava la lesión celular, promoviendo apoptosis y necrosis, lo que a su vez exacerba la disfunción tubular²⁶.

ACTIVACIÓN DE LA INFLAMACIÓN Y FIBROSIS

El daño en el TCP desencadena la liberación de moléculas proinflamatorias, como citocinas (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucina [IL] 6) y quimiocinas, que reclutan leucocitos y activan fibroblastos²⁷. Además,

la activación persistente de vías como la del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) favorece la deposición de matriz extracelular, predisponiendo a fibrosis renal crónica si la LRA no se resuelve adecuadamente²⁸.

Asa de Henle

El AH desempeña un papel crucial en la concentración de la orina y la reabsorción de sodio, cloro y agua. Durante la LRA, las alteraciones funcionales en el AH contribuyen significativamente a la patogénesis de la enfermedad, incluyendo alteraciones en el transporte iónico, la perfusión medular y la respuesta a hormonas reguladoras.

ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE IÓNICO

En el AH se reabsorbe aproximadamente el 25-30% del sodio filtrado, un proceso crítico para la generación del gradiente osmótico medular. Durante la LRA, la hipoxia renal y el daño tubular reducen la actividad de la Na⁺/K⁺-ATPasa en las células de la rama ascendente gruesa del AH, lo que disminuye la reabsorción de sodio y cloro²⁹. Además, se ha observado una menor expresión de los cotransportadores NKCC2 (Na⁺-K⁺-2Cl⁻), esenciales para el mecanismo de contracorriente, y permitir un adecuado proceso de concentración urinaria³⁰.

ALTERACIONES EN LA RESPUESTA A HORMONAS REGULADORAS

El AH es un sitio clave para la acción de hormonas como la ADH, que regula la reabsorción de agua mediante la modulación de AQP. En la LRA, la resistencia a la ADH ha sido reportada debido a la disminución en la expresión de AQP-2 y a la alteración en la vía de señalización del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC)³¹.

Por otro lado, el aumento en los niveles de angiotensina II durante la LRA promueve la reabsorción de sodio, pero también induce inflamación y fibrosis, agravando la disfunción del AH³². La aldosterona, aunque inicialmente aumenta la reabsorción de sodio, en etapas avanzadas de LRA puede exacerbar el daño tubular debido a la sobrecarga de trabajo en las células epiteliales³³.

Túbulo contorneado distal

El TCD desempeña un papel crucial en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, por lo que su

disfunción durante la LRA contribuye significativamente a las complicaciones metabólicas y hemodinámicas³⁴.

ALTERACIONES EN LA REABSORCIÓN DE SODIO Y AGUA

En el TCD se reabsorbe aproximadamente el 5-10% del sodio filtrado, mediante el cotransportador Na-Cl y los canales epiteliales de sodio³⁵. Durante la LRA, la isquemia renal y la inflamación reducen la expresión y actividad de estas proteínas transportadoras, lo que conduce a una pérdida urinaria de sodio y a una alteración en la concentración de la orina³⁶. Estudios recientes han demostrado que el daño por hipoxia en las células del TCD disminuye la actividad de la Na⁺/K⁺-ATPasa, exacerbando la incapacidad para mantener gradientes osmóticos adecuados³⁷.

Además, la resistencia a la ADH en el TCD durante la LRA contribuye a la poliuria en fases de recuperación, debido a la regulación de expresión a la baja de AQP y a la disfunción de los receptores V2³⁸.

ALTERACIONES EN EL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

El TCD participa también en la acidificación urinaria mediante la secreción de iones H⁺ por medio de las células intercaladas tipo A, que expresan la H⁺-ATPasa y la H⁺/K⁺-ATPasa³⁹. En la LRA, la disfunción mitocondrial y la acumulación de ROS deterioran la capacidad de excretar ácidos, generando acidosis metabólica⁴⁰. Además, la reducción en la producción de amonio (NH₄⁺) por las células del TCD limita la capacidad tampón de la orina, agravando la acidosis⁴¹.

ALTERACIONES EN LA HOMEOSTASIS DE POTASIO

El TCD contribuye a la excreción final de potasio mediante los canales ROMK y BK, regulados por la aldosterona⁴². En la LRA, la hiperpotasemia es una complicación frecuente debido a:

- Disminución de la actividad de la Na⁺/K⁺-ATPasa, que reduce la entrada de K⁺ a las células tubulares⁴³.
- Reducción en la expresión de canales de K⁺, limitando su secreción a la luz tubular⁴⁴.
- Acidosis metabólica, que promueve el desplazamiento de K⁺ desde el espacio intracelular al plasma⁴⁵.

ALTERACIONES EN LA EXCRECIÓN DE CALCIO Y MAGNESIO

El TCD regula la reabsorción de Ca²⁺ y Mg²⁺ a través de los canales TRPV5 y TRPM6, respectivamente⁴⁶. En la LRA, la disfunción de estos canales conduce a

hipercalcemia e hipomagnesemia, aumentando el riesgo de arritmias cardíacas y trastornos neuromusculares⁴⁷.

Síndromes clínicos específicos asociados a lesión renal

Función tubular en lesión renal aguda en síndrome cardiorrenal

El síndrome cardiorrenal (SCR) es un trastorno fisiopatológico complejo en el que la disfunción cardíaca aguda o crónica conduce a deterioro de la función renal, y viceversa⁴⁸. Los cambios en el túbulo renal desempeñan un papel clave en la progresión del SCR, mediados por alteraciones hemodinámicas, neurohormonales e inflamatorias⁴⁹.

ALTERACIONES EN LA REABSORCIÓN DE SODIO Y AGUA

En la insuficiencia cardíaca, la disminución del gasto cardíaco activa el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que aumenta la reabsorción de Na^+ y agua en el túbulo proximal y el túbulo distal⁵⁰. La sobrecarga de volumen resultante empeora la congestión venosa renal, reduciendo el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular⁵¹.

DISFUNCIÓN DEL TÚBULO PROXIMAL

La hipoperfusión renal y la hipoxia tubular inducen daño mitocondrial y estrés oxidativo, alterando la reabsorción de bicarbonato, glucosa y aminoácidos⁵². Se ha observado además un aumento de la excreción urinaria de $\beta 2$ -microglobulina y NAG (*N*-acetil-glucosaminidasa), marcadores de daño tubular proximal⁵³.

ALTERACIONES EN EL ASA DE HENLE Y TÚBULO COLECTOR

La activación de la aldosterona promueve la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal y colector, exacerbando la retención de líquidos⁵⁴. La resistencia a la ADH puede ocurrir en fases avanzadas, contribuyendo a la diuresis inapropiada y alteraciones en la concentración urinaria⁵⁵.

INFLAMACIÓN Y FIBROSIS TUBULAR

La congestión venosa renal activa citocinas proinflamatorias ($\text{TNF-}\alpha$, IL-6) y vías de fibrosis ($\text{TGF-}\beta$), llevando a atrofia tubular y esclerosis intersticial⁵⁶.

Estudios en modelos animales muestran acumulación de colágeno tipo III en el intersticio tubular en el SCR tipo 2⁵⁷. Se puede entonces generalizar que los cambios tubulares en el SCR incluyen principalmente alteraciones en el transporte de solutos, daño epitelial por hipoxia e inflamación, y remodelación fibrótica. Estas alteraciones contribuyen al deterioro progresivo de la función renal y a la resistencia a diuréticos, empeorando el pronóstico clínico y renal de los pacientes con este síndrome⁵⁸.

Función tubular en lesión renal aguda asociada a sepsis

En el túbulo renal, la sepsis induce una combinación de daño directo por inflamación, alteraciones microvasculares y disfunción metabólica, lo que contribuye al deterioro de la función renal⁵⁹, iniciando por las alteraciones hemodinámicas y microcirculación renal que el estado de respuesta inflamatoria a nivel sistémico repercute en el riñón. La vasoconstricción renal por activación del SNS y angiotensina II reduce la perfusión tubular⁶⁰. La disfunción endotelial por óxido nítrico y ROS altera la autorregulación renal⁶¹, además la congestión microvascular peritubular ocasiona la activación de leucocitos y generación de trombos en capilares peritubulares causando mayor hipoxia local, incluso con presión arterial normal⁶². El daño tubular directo en sepsis causado por inflamación y estrés oxidativo es el reflejo de la respuesta inflamatoria sistémica que causa una alta liberación de citocinas proinflamatorias ($\text{TNF-}\alpha$, IL-1 β , IL-6) que activan el inflamasoma (NLRP3) en células tubulares, induciendo apoptosis y piroptosis⁶³ e incrementado el número de moléculas de adhesión (ICAM-1, P-selectina), y favoreciendo esto la infiltración de neutrófilos⁶⁴. El estrés oxidativo desencadena un aumento de ROS por activación de NADPH oxidasa y disfunción mitocondrial⁶⁵, con la consecuente depleción de ATP y culminando con la alteración en el transporte activo de Na^+/K^+ -ATPasa en células tubulares⁶⁶.

ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE TUBULAR

– En el túbulo proximal, la disminución de la reabsorción de Na^+ y solutos por daño en los bordes en cepillo y regulación a la baja en expresión de cotransportadores ($\text{Na}^+/\text{glucosa}$, Na^+/H^+)⁶⁷, así como un aumento de $\beta 2$ -microglobulina y NAG en orina, lo que se refleja con mayores marcadores de daño tubular urinarios⁶⁸.

- En el AH y el túbulo distal se produce la pérdida de la capacidad de concentración urinaria debido a una disminución de la expresión de AQP-2 y canales de urea (UT-A)⁶⁹, debido a una dilución de la médula renal. Además de alteraciones en la excreción de K⁺ por disfunción de los canales ROMK, contribuyendo a hiperpotasemia⁷⁰. Una agregada disfunción de células inmunitarias residentes favorece un estado de fibrosis incipiente mediante la activación de macrófagos renales (M1 proinflamatorios), los cuales liberan TGF- β y factor de crecimiento derivado de plaquetas, promoviendo una fibrosis tubular temprana⁷¹, y la consecuente deposición de colágeno en el intersticio que ha sido observada en biopsias de pacientes sépticos con LRA persistente⁷².

Conclusiones

La porción tubular de la nefrona se encuentra de igual forma afectada ante eventos de LRA, ya sea por isquemia, sepsis, tóxicos o inflamación sistémica. Dado que el epitelio tubular es sensible a fenómenos de isquemia y reperusión, así como a cambios daño directo por acumulo de solutos, o cambios en su microambiente que condiciona una pérdida de polaridad celular con redistribución y funcionamiento anormal de transportadores, alterando la reabsorción de solutos y consecuente muerte y descamación celular. Las principales características que encontrar en la disfunción tubular se encuentran en el transporte iónico y agua. En porciones proximales una disminución de la reabsorción de Na⁺, glucosa y bicarbonato contribuyen a pérdida de solutos y acidosis metabólica. Mientras que en segmentos distales predomina la alteración en la regulación de K⁺ (canales ROMK) y agua (AQP-2), que causa hiperpotasemia y estados de poliuria. Al final de todo el fenómeno de afección tubular se llega a estado de fibrosis y daño crónico. Las células tubulares dañadas adoptan un fenotipo profibrótico, favoreciendo la deposición de matriz extracelular, y en casos graves, o de repetición, la LRA progresara a ERC.

Agradecimientos

Por su apoyo, motivación e inspiración a Patricia Canto, Ramón M. Coral-Vázquez y Mario Alamilla-Sánchez.

Financiamiento

El autor declara que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que utilizaron inteligencia artificial para la redacción de este manuscrito para edición y correcciones gramaticales del texto, tales como OpenIA y DeepSek.

Referencias

1. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;(Suppl 2):1-138.
2. Ascher SB, Scherzer R, Estrella MM, Berry JD, de Lemos JA, Jotwani VK, et al. SPRINT Research Group. Kidney tubule health, mineral metabolism and adverse events in persons with CKD in SPRINT. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(9):1637-46.
3. Bullen A, Ix JH. Is tubular dysfunction a risk factor for AKI? *Nephron.* 2020;144(12):680-2.
4. Bobot M, Heim X, Max H, Boucraut J, Simeone P, Stein C, et al. Prospective multicenter study on early proximal tubular injury in COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Kidney Int Rep.* 2024;9(6):1641-53.
5. Wright SH, Wesson DE. Physiology of the proximal tubule. *Kidney Int Suppl.* 2004;(90):S13-S19.
6. Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos S. Cell biology of water channels. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307(11):F1165-F1181.
7. Larsen J, Nielsen S, Tob M. The Na,K-ATPase: structure, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1477-565.
8. Gamba G. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporters. *Physiol Rev.* 2005;85(2):423-93.
9. Rossier BC, Palmer LG, Vandewalle A. Mechanism of action of aldosterone: transcriptional regulation of epithelial sodium channel subunits. *Kidney Int Suppl.* 2004;(91):S2-S8.
10. Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev.* 2002;82(1):205-44.
11. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-base homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(12):2232-42.
12. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Nephron Clin Pract.* 2013;122(3-4):203-9.
13. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012;2(4):2093-153.
14. Soleimani M, Singh P, Moe OW. Cellular and molecular mechanisms of renal tubular transport. *Physiol Rev.* 2017;97(4):1385-436.
15. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.* 2004;66(2):480-90.
16. Javed A, Mahmood T, Tiwari R, Ahsan F, Ansari VA, Bano S, et al. Navigating nephropathy and nephrotoxicity: understanding pathophysiology unveiling clinical manifestations, and exploring treatment approaches. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2025;36(2-3):69-93.
17. Pais T, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury in sepsis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5924.
18. Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol.* 2008;109(4):e102-e107.

19. Greite R, Thorenz A, Chen R, Jang MS, Rong S, Brownstein MJ, et al. Renal ischemia-reperfusion injury causes hypertension and renal perfusion impairment in the CD1 mice which promotes progressive renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(5):F881-F892.
20. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4210-21.
21. Schnermann J, Briggs JP. Function of the juxtaglomerular apparatus: control of glomerular hemodynamics and renin secretion. *Compr Physiol*. 2013;3(1):228-317.
22. Zuk A, Bonventre JV. Acute kidney injury. *Annu Rev Med*. 2016;67:293-307.
23. Gonsalez SR, Cortés AL, Silva RC, Lowe J, Prieto MC, Silva Lara LD. Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacol Ther*. 2019;200:1-12.
24. Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(10):629-46.
25. Linkermann A, Chen G, Dong G, Kundendorff U, Krautwald S, Dong Z. Regulated cell death in AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(12):2689-701.
26. Emma F, Montini G, Parikh SM, Salviati L. Mitochondrial dysfunction in inherited renal disease and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(5):267-80.
27. Gewin LS. Renal fibrosis: primacy of the proximal tubule. *Matrix Biol*. 2018;68-69:248-62.
28. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):1765-76.
29. Hoste EA, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(10):607-25.
30. Chou YH, Lin SL, Chen YM. Dysregulation of renal sodium transporters in acute kidney injury. *Biomol Res Int*. 2019;2019:1-10.
31. Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW. Vasopressin-resistant hyponatremia in advanced chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1969 May 22;280(21):1135-41.
32. Wenzel UO, Ehmke H. Immune mechanisms in angiotensin II-induced target-organ damage. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(Suppl 1):S50-S54.
33. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-64.
34. Zuk A, Bonventre JV. Acute kidney injury. *Annu Rev Med*. 2016;67:293-307.
35. Ellison DH, Terker AS, Gamba G. Potassium and its discontents: new insight, new treatments. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(4):981-9.
36. Wen X, Murugan R, Peng Z, Kellum JA. Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective. *Contrib Nephrol*. 2016;187:56-68.
37. Legrand M, Mik EG, Balestra GM, Lutter R, Pirracchio R, Payen D, et al. Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology*. 2010;112(1):119-27.
38. Klein JD, Blount MA, Sands JM. Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. *Pflügers Arch*. 2012;464(6):561-72.
39. Wagner CA, Devuyst O, Bourgeois S, Mohebbi N. Regulated acid-base transport in the collecting duct. *Pflügers Arch*. 2009;458(1):137-56.
40. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019;96(5):1083-99.
41. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(8):1444-58.
42. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ*. 2016;40(4):480-90.
43. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(2):75-84.
44. Welling PA. Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. *Semin Nephrol*. 2013;33(3):215-28.
45. Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: outcomes and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):41-7.
46. Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Ca²⁺ and Mg²⁺ channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):15-26.
47. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1-46.
48. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-11.
49. Braam B, Joles JA, Danishwar AH, Gaillard CA. Cardiorenal syndrome--current understanding and future perspectives. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(1):48-55.
50. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):1-8.
51. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589-96.
52. Legrand M, Mik EG, Johannes T, Payen D, Ince C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med*. 2008;14(7-8):502-16.
53. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenberg BD, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart*. 2010;96(16):1297-302.
54. Terker AS, Zhang C, McCormick JA, Lazelle RA, Zhang C, Meermeier NP, et al. Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab*. 2015;21(1):39-50.
55. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough W, Piña IL, Felker GM, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation*. 2005;111(19):2454-60.
56. Verbrugge FH, Grieten L, Mullens W. New insights into combinational drug therapy to manage congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):1-9.
57. Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(2):H404-H412.
58. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentini KL, et al. Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e878.
59. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019;364:k4891.
60. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-66.
61. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41(1):3-11.
62. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med*. 2010;36(3):471-8.
63. Anders HJ, Muruve DA. The inflammasomes in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):1007-18.
64. Faubel S, Ljubanovic D, Reznikov L, Somerset H, Dinarello CA, Edelstein CL. Caspase-1-deficient mice are protected against cisplatin-induced apoptosis and acute tubular necrosis. *Kidney Int*. 2004;66(6):2202-13.
65. Parikh SM. Therapeutic targeting of the mitochondrial dysfunction in septic acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(6):554-9.
66. Zuk A, Bonventre JV. Acute kidney injury. *Ann Rev Med*. 2016;67:293-307.
67. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care*. 2008;12(2):R38.
68. Kulvichit W, Kellum JA, Srisawat N. Biomarkers in acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(2):385-98.
69. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351(2):159-69.
70. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(6):1050-60.
71. Jang HR, Rabb H. Immune cells in experimental acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(2):88-101.
72. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):1765-76.