

Estrés hídrico en pacientes con diabetes, su impacto en el daño renal

Water stress in patients with diabetes, its impact on kidney damage

José M. Covarrubias 

Departamento de Nutrición y Metabolismo, Unidad Médica de Tijuana, Tijuana, Baja California, México

Introducción

En el paciente con diabetes *mellitus* hay varios mecanismos fisiopatológicos del estrés hídrico u osmótico (EO), un proceso celular dañino provocado por el entorno hiperglucémico crónico¹. Este fenómeno surge de una acumulación intracelular de osmolitos que perturban el equilibrio osmótico entre los medios intracelular y extracelular². Existen varias vías, como la activación del polirol y el sorbitol; en la diabetes *mellitus*, la vía principal del EO es la del polirol. En condiciones normales, la glucosa ingresa a la célula mediante transportadores facilitados (GLUT), donde rápidamente es fosforilada por la hexocinasa, impidiendo su salida; sin embargo, en presencia de concentraciones sanguíneas persistentemente elevadas de glucosa, una fracción significativa ingresa a ciertas células, como neuronas, endoteliales y renales³, cambiando el metabolismo glucolítico convencional por una ruta alternativa catalizada por la aldosa reductasa⁴. En este proceso, la aldosa reductasa modifica la glucosa a sorbitol, un polialcohol que atraviesa las membranas celulares con mucha dificultad debido a su baja permeabilidad, acumulándose en el interior de la célula e incrementando significativamente la osmolaridad¹. Esta acumulación también afecta a los podocitos, las células mesangiales y las células tubulares proximales, que fundamentalmente otorgan integridad funcional al glomérulo y al túbulo renal. El sorbitol es oxidado a

fructosa por la sorbitol-deshidrogenasa, un proceso que genera NADH en exceso, contribuyendo indirectamente al EO. Tanto el sorbitol como la fructosa funcionan como osmolitos efectivos que no se metabolizan rápidamente en estas células, exacerbando el desequilibrio osmótico². El incremento en la osmolaridad intracelular debido a la acumulación de sorbitol atrae agua (ósmosis), provocando edema celular. El incremento genera alteraciones funcionales y estructurales, como la dilatación del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, afectando la síntesis y el procesamiento de proteínas, lo cual provoca una disminución de la síntesis proteica y la activación de las vías de estrés del retículo endoplásmico, así como una fragmentación de las mitocondrias y una disfunción bioenergética, lo que reduce la producción de ATP y provoca una alteración del citoesqueleto y una pérdida de polaridad celular, especialmente crítica para las células tubulares y los podocitos. Por lo tanto, con estos cambios funcionales, en algunos casos muy graves, se producen la rotura y la muerte de la membrana celular. Este daño directo influye en la arquitectura del filtro y reduce la capacidad de reabsorción tubular. Existen otras interacciones con diferentes mecanismos fisiopatológicos de EO que no actúan en forma aislada, sino que amplifican distintas vías centrales de daño renal en la diabetes.

En el EO, la generación de NADH durante la conversión de sorbitol a fructosa dirige el metabolismo hacia la producción de especies reactivas de oxígeno. El

Correspondencia:

José M. Covarrubias
E-mail: cova70@hotmail.com

Fecha de recepción: 04-01-2026
Fecha de aceptación: 16-03-2026
DOI: 10.24875/NFM.M26000039

Disponible en línea: 18-06-2026
Nef. Mex. 2026;47(2):43-45
www.revistanefrologiamexicana.com

compromiso mitocondrial por edema aumenta la fuga de electrones en la cadena respiratoria, intensificando el EO, vía de formación de productos finales de glucosilación avanzada (AGE). El aumento de la glucosa intracelular facilita la glucación no enzimática de proteínas y lípidos, formando AGE que activan receptores proinflamatorios, promoviendo fibrosis e inflamación en el riñón. La activación de las vías de señalización proinflamatorias relacionadas con el estrés osmótico (EO), que son responsables de la activación de los factores de transcripción, como el factor nuclear kappa B y el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β/SMAD); estas moléculas promueven la expresión de citocinas (interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa), quimioquinas (proteína quimioatrayente de monocitos 1) y moléculas de adhesión (molécula de adhesión intercelular 1), lo que a su vez provoca el reclutamiento de macrófagos y acelera la fibrosis intersticial y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). La fructosa, producto del metabolismo del sorbitol, se ha asociado con hiperuricemia, activa el RAAS y contribuye a generar hipertensión intraglomerular y daño vascular². El EO afecta en forma directa a los componentes clave del filtro glomerular. El edema y la disfunción mitocondrial en los podocitos llevan a la reabsorción de procesos pediculares (*effacement*) y la disminución en la expresión de nefrina, facilitando la aparición de albuminuria. En las células mesangiales, el EO y los derivados glucídicos inducen proliferación y producción excesiva de matriz extracelular, lo que origina expansión mesangial, la cual se manifiesta como una lesión estructural muy importante en la nefropatía diabética y, principalmente, localizada en el endotelio capilar glomerular. El edema endotelial reduce la porosidad de los capilares fenestrados y contribuye al engrosamiento de la membrana basal glomerular, otro hallazgo histopatológico emblemático². Desde el punto de vista epigenético, la hiperglucemia provoca hiperfiltración, seguida de cambios metabólicos, hormonales, hemodinámicos e inflamatorios. El EO y la hipoxia desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la diabetes y el daño renal. Todos estos factores precipitan la lesión podocitaria, el deterioro mitocondrial, la glomeruloesclerosis, la fibrosis intersticial y la muerte tisular.

Importancia clínica del estrés osmótico en la nefropatía diabética y la progresión de la enfermedad renal diabética

El EO no es un epifenómeno, sino el cambio inicial y amplificador en la cascada patológica de la enfermedad

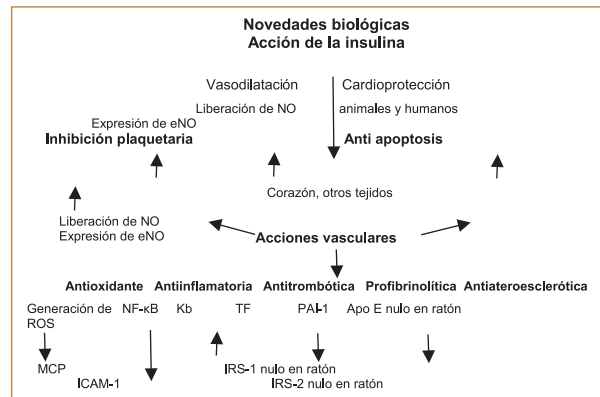


Figura 1. Nuevos efectos biológicos de la insulina dirigidos a las células endoteliales, las plaquetas y los leucocitos, que dan lugar a vasodilatación, efectos antiagregantes plaquetarios, efectos antiinflamatorios y otros efectos relacionados. AP-1: proteína activadora-1; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; ApoE: apolipoproteína E; ATP: trifosfato de adenosina; CRP: proteína C reactiva; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; FT (TF): factor tisular; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1; IL-1β: interleucina-1 beta; IL-6: interleucina-6; IRS: sustrato del receptor de insulina; IRS-1: sustrato 1 del receptor de insulina; IRS-2: sustrato 2 del receptor de insulina; Kb (κB): kappa B; MCP: proteína quimioatrayente de monocitos; MIF: factor inhibidor de la migración de macrófagos; MNC: células mononucleares; NF-κB: factor nuclear kappa B; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintasa; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; ROS: especies reactivas de oxígeno; TNF-α (FNT-α): factor de necrosis tumoral alfa.

renal crónica. Diversos estudios han demostrado que la acumulación de sorbitol precede al engrosamiento de la membrana basal glomerular y la proteinuria. Además, el hecho de que los inhibidores de la aldosa reductasa hayan revertido lesiones de nefropatía en modelos animales sugiere un papel causal directo. Este hallazgo resalta la importancia de los mecanismos metabólicos intracelulares, más allá de lo usual considerado en el desarrollo de enfermedad renal. La hipótesis del *memory metabolic* en la diabetes —por la cual el daño vascular persiste incluso tras normalizar la glucemia— podría estar en parte provocada por los cambios epigenéticos inducidos por el estrés osmótico y oxidativo (Fig. 1).

Esto explica con claridad cómo un diabético que tiene muy poca insulina mantiene unos niveles sostenidos de glucosa sanguínea elevados y los efectos endoteliales renales y cardíacos revertidos. La estrategia más eficaz para prevenir el EO es mantener la

glucosa sérica cercana a lo normal. Los estudios DCCT y UKPDS demostraron que el control glucémico temprano retrasa significativamente la aparición y la progresión de la nefropatía y la retinopatía diabéticas, asociado a cambios del estilo de vida y dieta personalizada de preferencia hiposódica, aporte proteico ideal de 0.8 g por kilo de peso, guiada a ser posible al inicio con un monitor continuo de glucosa, agregando un registro de alimentos para valorar el índice glucémico y el impacto de la actividad física; con una dieta suficiente, armónica, equilibrada y fisiológica al estado actual con base en datos metabólicos y clínicos, ejercicio aeróbico leve a moderado de larga duración (> 90 minutos), evitar tabaco y alcohol, y respetar las horas de sueño.

Fármacos que modulan el estrés osmótico

- Inhibidores de la aldosa reductasa: su eficacia en modelos animales sugiere que podrían tener un papel futuro, no siendo de uso clínico amplio debido a efectos adversos.
- Insulina, de preferencia glargina de última generación, como U-300, degludec o combinaciones de insulina glargina con lixisenatida o liraglutida. Próximamente se dispondrá de insulinas de aplicación semanal².

Fármacos indirectamente renoprotectores

- Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2: al reducir la glucosuria y disminuir la carga de glucosa en las células tubulares, indirectamente reducen la actividad de la vía del poliol. En México se dispone de dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina; en Europa existen también la sotogliflozina y la ertugliflozina.
- Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (dulaglutida, liraglutida, semaglutida, tirzepatida): reducen la glucemia, el estrés oxidativo y la inflamación, mitigando las consecuencias del EO.
- Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona: han demostrado disminuir la hiperfiltración renal.
- Finerenona: antagonista no esteroideo del receptor de mineralocorticoides, reduce la progresión de la enfermedad renal crónica, posiblemente al modular la inflamación y la fibrosis inducidas por el EO.

Conclusión

Desde la perspectiva de la ciencia médica, el «estrés hídrico» en la diabetes es un EO intracelular causado por la acumulación de sorbitol y fructosa en la célula, que además de provocar daño directo a las células renales activa una red de vías interconectadas de inflamación, fibrosis y estrés oxidativo resultantes en nefropatía diabética. La comprensión de estos mecanismos es fundamental en el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas y centradas en los mecanismos fisiopatológicos primarios de la enfermedad renal diabética.

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 para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Mo GP, Zhu Y, You Y, Chen H, Zhang J, Ku B, et al. Diabetic kidney disease: disease progression driven by positive feedback loops and therapeutic strategies targeting pathogenic pathways. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2025;18:1073-85.
2. Rout P, Jialal I. Diabetic nephropathy. En: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.* Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534200/>.
3. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005;111:1448-54.
4. Qazi M, Sawaf H, Ismail J, Qazi H, Vachharajani T. Pathophysiology of diabetic kidney disease. *EMJ Nephrol.* 2022;10:102-13.