

ISBN 978-987-688-161-6



Colección PASATEXTOS

Medio interno y riñón

Una fundamentación física e histológica
de los fenómenos fisiológicos

UniRío
editora

*Guillermo Ashworth - Mabel Bertuzzi - Marta Bianco
Pascual Dauría - Osvaldo Navarro - Mario Salvano*

e-bo•k

Medio interno y riñón : una fundamentación física e histológica de los fenómenos fisiológicos / Ashworth G.... [et al.]. - 1a ed. - Río Cuarto : UniRío Editora, 2016.
Libro digital, PDF - (Pasatextos)

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-688-161-6

1. Fisiología. I. Ashworth, Guillermo
CDD 611

MEDIO INTERNO Y RIÑÓN.

Una fundamentación física e histológica de los fenómenos fisiológicos
Guillermo Ashworth, Mabel Bertuzzi, Marta Bianco,
Pascual Dauría, Osvaldo Navarro y Mario Salvano.

2016 © UniRío editora. Universidad Nacional de Río Cuarto
Ruta Nacional 36 km 601 – (X5804) Río Cuarto – Argentina
Tel.: 54 (358) 467 6309 – Fax.: 54 (358) 468 0280
editorial@rec.unrc.edu.ar
www.unrc.edu.ar/unrc/comunicacion/editorial/

Primera Edición: Mayo de 2016
ISBN 978-987-688-161-6



Este obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 2.5 Argentina.
http://creativecommons.org/licenses/by/2.5/ar/deed.es_AR



Consejo Editorial

Facultad de Agronomía y Veterinaria
Prof. Laura Ugnia y Prof. Mercedes Ibañez

Facultad de Ciencias Económicas
Prof. Ana Vianco y Prof. Gisela Barrionuevo

Facultad de Ciencias Exactas,
Físico-Químicas y Naturales
Prof. Sandra Miskoski y Prof. Julio Barros

Facultad de Ciencias Humanas
Prof. Pablo Dema

Facultad de Ingeniería
Prof. Jorge Vicario

Biblioteca Central Juan Filloy
Bibl. Claudia Rodríguez y Prof. Mónica Torreta

Secretaría Académica
Prof. Ana Vogliotti y Prof. José Di Marco

Equipo Editorial

Secretaría Académica: *Ana Vogliotti*

Director: *José Di Marco*

Equipo: *José Luis Ammann, Daila Prado, Maximiliano Brito, Ana Carolina Savino y Daniel Ferniot*

INDICE

Visión integrada del manejo del medio interno	5
Mecanismos reguladores del equilibrio hídrico del organismo	12
La Difusión en los procesos biológicos	20
Ósmosis y Presión Osmótica	24
Aspectos generales de la función renal	37
Estructuras Anátomo-Histológicas que sustentan las funciones renales y los mecanismos físicos involucrados.	42
Formación de orina: Aspectos físicos y morfológicos involucrados en los procesos fisiológicos para la formación de orina	56
Función glomerular: filtración	58
Barrera de Filtración Glomerular	63
Regulación del Filtrado Glomerular y el Flujo Sanguíneo Renal	76
Clearance, depuración o aclaramiento	85
Función tubular: reabsorción y secreción	89
Participación de la Nefrona en el equilibrio hídrico	108
Mecanismo de Contracorriente	109
Equilibrio ácido-base: Control renal	118
Transporte de la orina desde el riñón hasta la vejiga	127
Micción	127
Regulación renal del líquido extracelular: Volumen y composición	137
Glosario	143
Bibliografía	144
Índice alfabético	148

Este libro es el producto de un Proyecto de Investigación e Innovación para el Mejoramiento de la Enseñanza de Grado (PIIMEG) financiado por la Sec. Académica y la SeCyT de la UNRC.

La propuesta surge desde la necesidad de generar un tratamiento multidisciplinar, plasmado en un material bibliográfico referido a uno de los temas que más complicaciones tienen los alumnos para comprender.

Con la experiencia de muchos años de docencia, cursos de capacitación en lo pedagógico y didáctico y el permanente análisis y discusión en lo disciplinar, se llega a la propuesta de producir un material con un tratamiento multidisciplinar sobre algunos aspectos de Medio Interno y cómo el aparato urinario trata de mantener en equilibrio ese medio interno (**Homeostasis**).

En este material el lector encontrará leyes de la física y estructuras anátomo-histológicas que viabilizan y fundamentan procesos fisiológicos a nivel del aparato urinario.

Las figuras, esquemas y dibujos presentados están elegidos especialmente para una mejor comprensión del texto.

A lo largo de la lectura de este material se estará retomando permanentemente aspectos físicos para fundamentar características estructurales histológicas o aspectos fisiológicos. En el sentido inverso, explicaciones fisiológicas estarán retomando aspectos físicos o histológicos que la fundamentan.

CAPÍTULO 1

VISIÓN INTEGRADA DEL MANEJO DEL MEDIO INTERNO

Equilibrio de Agua y Solutos en el Organismo Animal

Introducción

En los organismos unicelulares todos los procesos vitales ocurren *sólo* en una célula. A medida que la evolución de los organismos multicelulares progresó, varios grupos celulares se hicieron cargo de una función particular. Así *como* los grupos celulares especializados en la digestión de los alimentos y absorción de los nutrientes constituyen el sistema *gastrointestinal*, *otros grupos celulares se organizaron en diferentes sistemas como lo son el:*

- *Respiratorio* para la captación de O₂ y eliminación de CO₂.
- *Reproductor* para la perpetuidad de la especie.
- *Cardiovascular* para la distribución de nutrientes y productos del metabolismo.
- *Urinario* para la eliminación de desechos y el mantenimiento del equilibrio hidrosalino.
- *Endocrinos y Nervioso* para la coordinación e integración de las funciones *de todos* los otros sistemas.

Una de las necesidades de la multicelularidad es el aumento de la capacidad homeostática, entendiéndose por homeostasis al mantenimiento del medio interno relativamente constante donde las células puedan vivir y funcionar. En este capítulo examinaremos una de las funciones homeostáticas particularmente valiosa para la vida: la regulación del volumen y la composición química de los fluidos corporales a través del estudio de la funcionalidad renal y la contribución de este sistema al funcionamiento del cuerpo como un todo. Esto implica resolver tres problemas diferentes aunque interrelacionados:

1) La excreción de los desechos metabólicos. La mayor parte de las sustancias de desecho que producen las células se vierten a la sangre y se eliminan con la orina, la cual es producida por los riñones. Las sustancias de desecho más importantes que se eliminan con la orina son la urea, el ácido úrico y la creatinina.

2) La regulación de la concentración de iones y compuestos químicos tales como bicarbonatos y fosfatos.

3) Mantenimiento del balance hídrico. Excretando o reteniendo la cantidad de agua que el cuerpo necesita para que puedan cumplirse las funciones celulares.

A partir de conocer estas tres funciones vitales del riñón, es importante destacar que alteraciones clínicamente observables de parámetros sanguíneos tales como: creatinemia (concentración de creatinina en sangre), uremia (concentración de urea en sangre), pH y osmolaridad entre otros, podrían manifestar patologías de origen renal.

Líquidos Corporales

El total del líquido de un organismo corresponde al 60 % del peso corporal, y está distribuido en dos grandes compartimentos: el intracelular (40 % del peso corporal) y el extracelular (20 % del peso corporal). En los animales que poseen un sistema vascular cerrado, el líquido extracelular se divide a su vez en dos componentes: el líquido intersticial (15 % del peso corporal) y el intravascular (5 % del peso corporal). Un tercer volumen líquido proporcionalmente insignificante en cuanto a su cantidad, se conoce como líquido transcelular, involucrando los líquidos sinovial (en las articulaciones), peritoneal, pericárdico, intraocular y cefalorraquídeo.

Es importante reconocer la magnitud de los valores de los líquidos que forman parte del organismo animal, por ejemplo, un bovino de 400 kg de peso posee 240 l de agua, y sólo 160 kg de materia sólida. Considerando que las células viven rodeadas por este medio líquido, quien a su vez es el más abundante de los componentes intracelulares, surge la importancia de mantener ese volumen de agua dentro de valores constantes.

Los líquidos contenidos en los distintos espacios o compartimentos se relacionan a través de membranas biológicas. Así la membrana celular comunica el espacio intracelular con el intersticial y la membrana capilar al líquido intersticial con el intravascular (Fig. 1).

Compartimento de los Líquidos Corporales

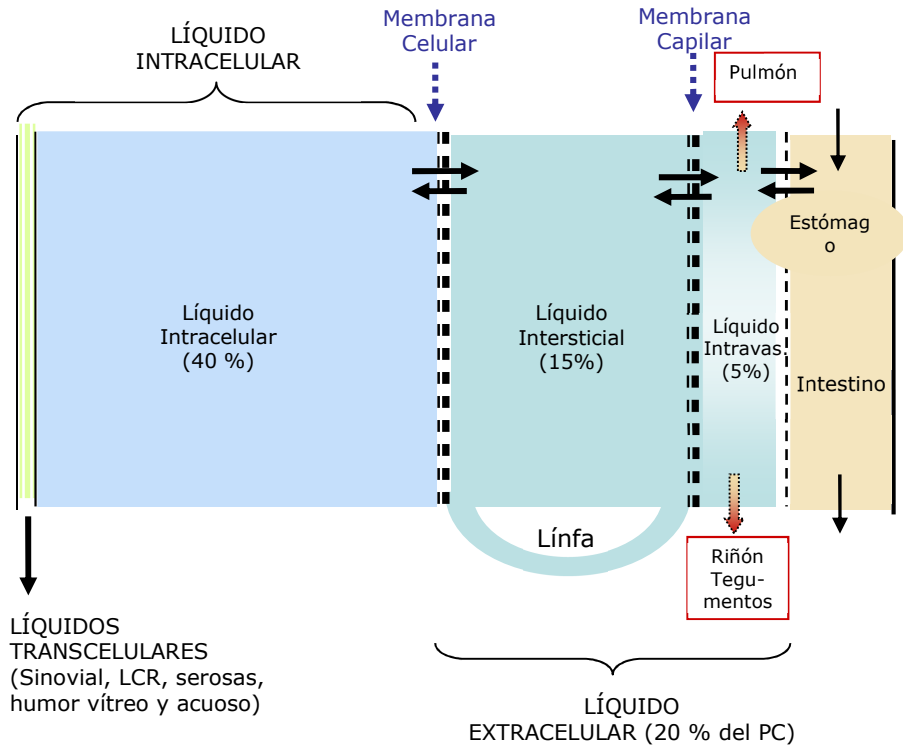


Fig. 1: Representación de los compartimentos líquidos corporales y las membranas que separan a estos. Las cifras, expresadas como porcentajes del peso corporal, corresponden a los valores promedio para un animal adulto.

La cantidad total de líquidos corporales y la cantidad total de solutos así como sus concentraciones, se mantienen relativamente constantes en equilibrio dinámico como exige la homeostasis. Para mantener dicha estabilidad, el riñón participa de manera fundamental manteniendo el equilibrio entre ingreso y pérdidas de agua y solutos.

Entre los solutos cuya concentración debe mantenerse constante o dentro de límites fisiológicos, se encuentran las sustancias de desecho que producen las células, las cuales son vertidas a la sangre para ser eliminadas con la orina producida en los riñones. Para ello, éstos filtran

continuamente la sangre y le extraen dichas sustancias junto con volúmenes variables de agua.

Se estima que los riñones reciben alrededor del 25% del volumen de sangre que expulsa el corazón en un minuto (Gasto Cardíaco o Volumen Minuto Cardíaco). El 95% de ese 25% de la volemia, se distribuye en la zona periférica o cortical del órgano. Volviendo al ejemplo del bovino de 400 kg de peso corporal, el valor del volumen minuto cardíaco (VMC) o gasto cardíaco (GC) sería cercano al valor de la volemia, o sea aproximadamente 32 l de los cuales 8 l (25 %) pasan por el riñón en un minuto. Siguiendo las relaciones, de estos 8 litros, 7.6 l (95 %) circulan por la corteza y sólo 0,4 l (5%) pasan por el resto del riñón.

Ingresos y Pérdidas Diarias de Agua

Como ya vimos la cantidad total de líquidos corporales representan un 60% del peso corporal de un animal, mantener este porcentaje depende del balance entre ingresos y pérdidas diarias de agua. Las vías por las cuales el organismo puede ganar o perder agua están esquematizadas en la Fig. 2.

Ingresos y Pérdidas Diarias de Agua en el Organismo

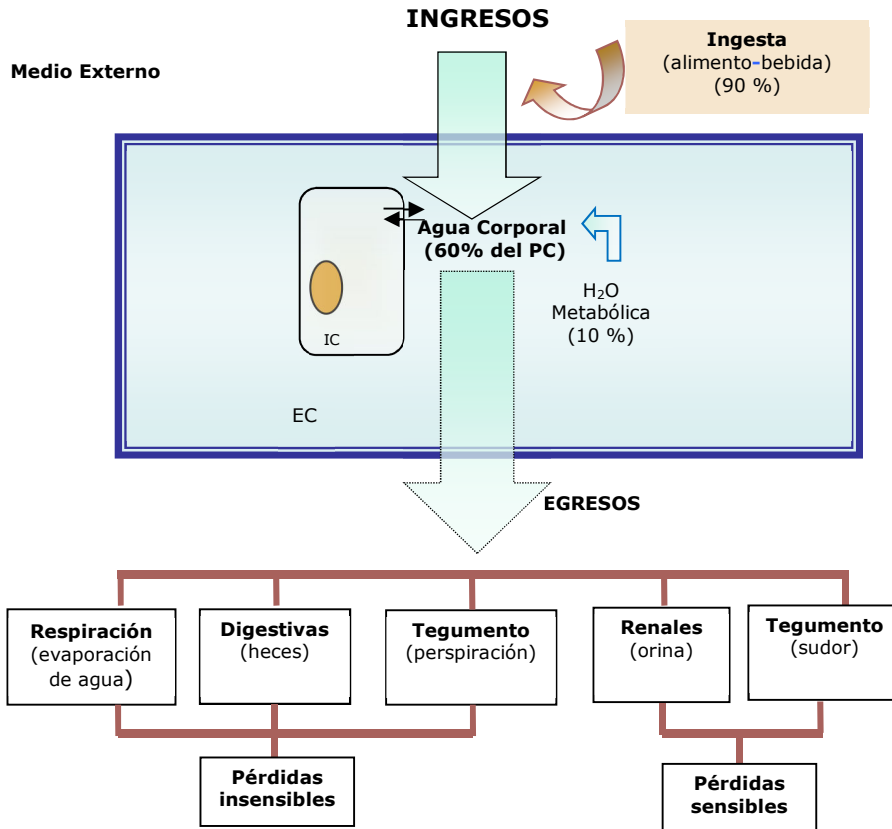


Fig. 2: La dirección de las flechas indica el movimiento de agua en el organismo. EC= compartimiento extracelular. IC= compartimiento intracelular. PC= peso corporal

Ingresos de agua:

1. La que se ingiere como líquido y la que está presente en los alimentos.
2. La generada en el organismo, producto de los procesos metabólicos (10 % del total de los ingresos) tal como la producida a través de la oxidación de los hidratos de carbono en la obtención de energía.

Pérdidas de agua:

A. **Insensibles:** Ocurren sin que el individuo las perciba y no son regulables.

1. A través del aparato respiratorio como vapor de agua.
2. Por perspiración (difusión a través de la piel).
3. Por las heces.

B. **Sensibles:** Son regulables y generalmente se perciben

1. Por riñón, a través de la orina para la excreción de los desechos metabólicos y/o tóxicos.
2. Pérdidas por sudor. La cantidad que se pierde es muy variable dependiendo de la actividad física que se realiza, la temperatura y humedad ambiente y la población de glándulas sudoríparas según la especie. Hay que recordar que no todas las especies tienen glándulas sudoríparas (perro).
3. Por jadeo, como una forma de evaporespiración.

El animal siempre enfrenta el problema de una deshidratación lenta, debido a que el consumo de agua es intermitente y las pérdidas son continuas. A pesar de esto la cantidad total de agua de un organismo permanece constante día a día. Este equilibrio hídrico se mantiene gracias a la regulación de la ingesta de agua, a través de la sed y a la regulación de la excreción por mecanismos renales por la hormona antidiurética (ADH). Las otras rutas de pérdida o ganancia de agua no se controlan con relación al contenido de agua del cuerpo (Fig. 3).

Mecanismos Reguladores del Equilibrio Hídrico del Organismo

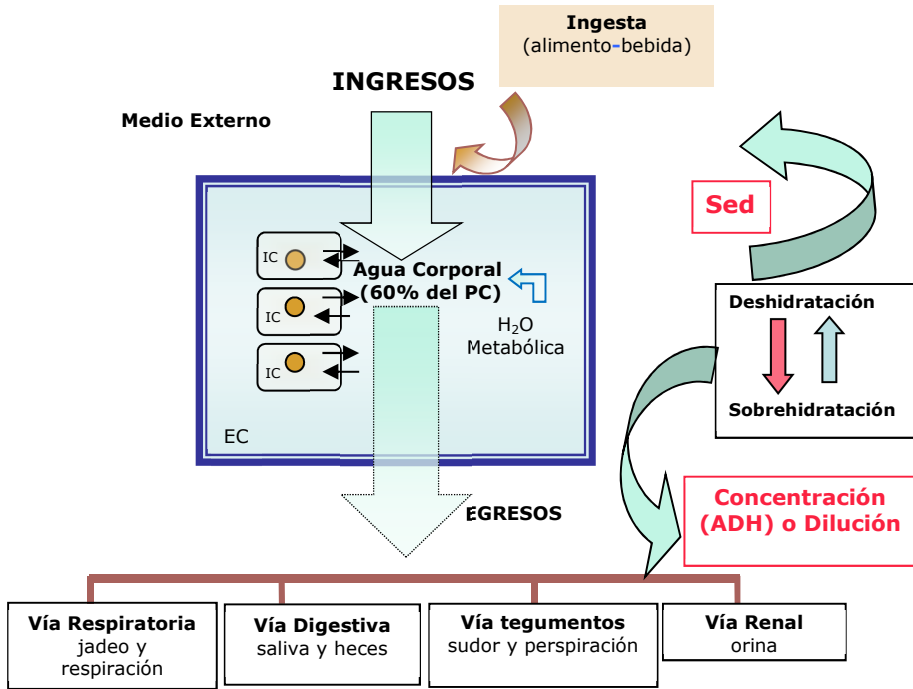


Fig. 3: La dirección de las flechas indica el movimiento de agua en el organismo. EC= compartimiento extracelular. IC= compartimiento intracelular. PC= peso corporal. Se observa que existen mecanismos reguladores solo para la ingestión de agua (sed) y la excreción urinaria (concentración o dilución).

Ejemplo: Un equino luego de un ejercicio prolongado presenta una sudoración intensa, como un mecanismo desarrollado para controlar la temperatura corporal. Como consecuencia de esta sudoración intensa, se incrementó la pérdida de agua alterando el balance entre ingresos y egresos de este elemento. Esto genera una respuesta en el animal, quien va a disminuir las pérdidas por orina (ADH) e incrementar el ingreso, ya que sentirá sed y por consiguiente ingerirá agua para mantener el equilibrio hídrico.

Como producto de las actividades metabólicas se generan sustancias de desechos, que durante el ejercicio, al incrementarse la demanda energética que acompaña la contracción muscular, producirá un aumento de la producción de metabolitos, como por ejemplo la creatinina, la cual se elimina solamente por riñón. Por otro lado también se incrementa la producción de CO₂, el cual modificará el pH sanguíneo inclinándolo hacia la acidosis. Los riñones regulan la excreción de la creatinina y el equilibrio acidobásico (eliminando protones) del medio interno y mantienen la homeostasis.

Además de las funciones reguladoras del medio interno como consecuencia de la actividad física intensa, el riñón participa de otras funciones como la de secretar eritropoyetina, una hormona que estimula la eritropoyesis y la renina que participa en la regulación de la presión sanguínea. También participa en la regulación de los niveles de calcio en el plasma sanguíneo y en el líquido extracelular. A través de la hidroxilación de la vitamina D transformándola en su forma más activa la 1-25 dihidroxicolecalciferol.

Otras sustancias de desecho que genera el organismo y se eliminan con la orina, son la urea y el ácido úrico, cuyo aumento en la sangre al igual que la creatinina las convierte en elementos potencialmente perjudiciales para el organismo.

A partir de todas las funciones que desarrollan los riñones y su amplia repercusión en el mantenimiento de la homeostasis y la salud, es importante reconocer el amplio capítulo de la clínica patológica que involucra al riñón, cuando por diferentes etiologías se ven afectadas sus funciones. Por ejemplo, las manifestaciones clínicas en una insuficiencia renal crónica son muy amplias, pudiéndose observar anemia, deshidratación, acidosis, alteraciones de la presión arterial, desnutrición, pérdida de peso, hipocalcemia, entre otras.

Solutos de los Líquidos Intracelulares y Extracelular

Hasta acá nos hemos referido a los distintos líquidos corporales y cómo estos se distribuyen, también hemos desarrollado distintos conceptos, como el observar su permanente constancia en lo referido a su volúmenes hídricos. Pero en realidad debemos recordar que estos volúmenes líquidos corporales, no son sólo compartimentos de agua sino que contienen solutos disueltos constituyendo una verdadera solución.

Los solutos presentes en los distintos compartimentos podríamos clasificarlos considerando distintas propiedades de los mismos. Desde el punto de vista químico encontramos sustancias orgánicas e inorgánicas, dentro de estas sustancias y teniendo en cuenta su carga eléctrica encontramos aniones y cationes.

El líquido intracelular (LIC) está separado del líquido extracelular (LEC) por una membrana selectiva al paso de sustancias (membrana celular). Esta membrana es muy permeable al agua pero no a la mayoría de los electrolitos, consecuentemente la composición de los líquidos en el interior de las diferentes células del cuerpo, es parecido y a la vez diferente al líquido extracelular. Respecto a este último, podemos diferenciar un espacio intersticial y uno intravascular separados por las paredes capilares, éstas son muy permeables por lo que la composición iónica entre ambos es semejante. No obstante, la estructura de estas paredes capilares varía de un órgano a otro y con ello su permeabilidad y capacidad de intercambio. Una de las características de las paredes capilares es su discontinuidad, según la particularidad de estas zonas de discontinuidad permitirá un mayor o menor grado de intercambio, pero se los considera permeables a casi todos los solutos del líquido extracelular, excepto a las proteínas. Entonces, los líquidos de ambos compartimentos se están mezclando continuamente y tienen casi la misma composición excepto en las proteínas, las cuales se encuentran prácticamente solo en el espacio intravascular.

En la Fig. 4 se compara la composición iónica del líquido intracelular y extracelular. De la observación surgen algunas diferencias importantes, como que el sodio y el cloro son los iones extracelulares más abundantes, mientras que el potasio, los fosfatos y aniones orgánicos se encuentran en grandes cantidades en el líquido intracelular. Con respecto a otros iones como calcio, magnesio y el bicarbonato las diferencias son menores entre ambos espacios.

Iones de los Líquidos Intracelulares y Extracelular

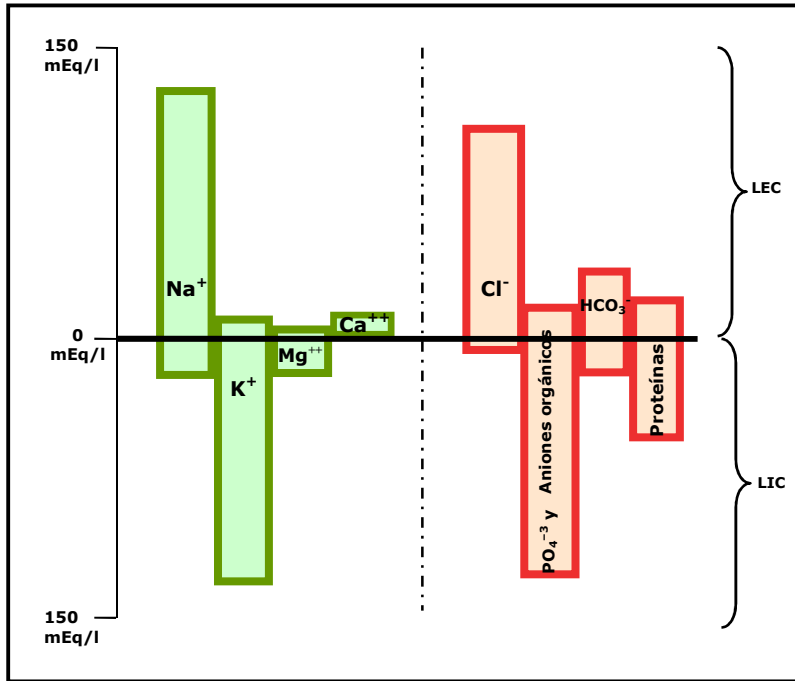


Fig. 4: principales aniones y cationes de los líquidos intracelular (LIC) y extracelular (LEC). Las proteínas no se expresan en valores absolutos, sino la relación de su concentración intra y extracelular.

Como ya expresamos en párrafos anteriores, la composición iónica entre los espacios intersticial e intravascular son prácticamente iguales. No ocurre lo mismo con las sustancias orgánicas, las que se encuentran en altas concentraciones en el plasma y prácticamente ausentes en el líquido intersticial (Fig. 5). Las causas de esta distribución varían según la sustancia que consideremos. En el caso de las proteínas plasmáticas su gran tamaño, le impide atravesar la membrana capilar. Otros solutos como la glucosa, aminoácidos, y ácidos grasos, tampoco se encuentran en el líquido intersticial. Esto se debe a que las mismas son movidas por un gradiente de concentración desde el plasma al espacio intracelular, por lo que solo atraviesan el intersticio, y son rápidamente incorporadas al espacio intracelular.

Solutos Plasmáticos no Electrolíticos

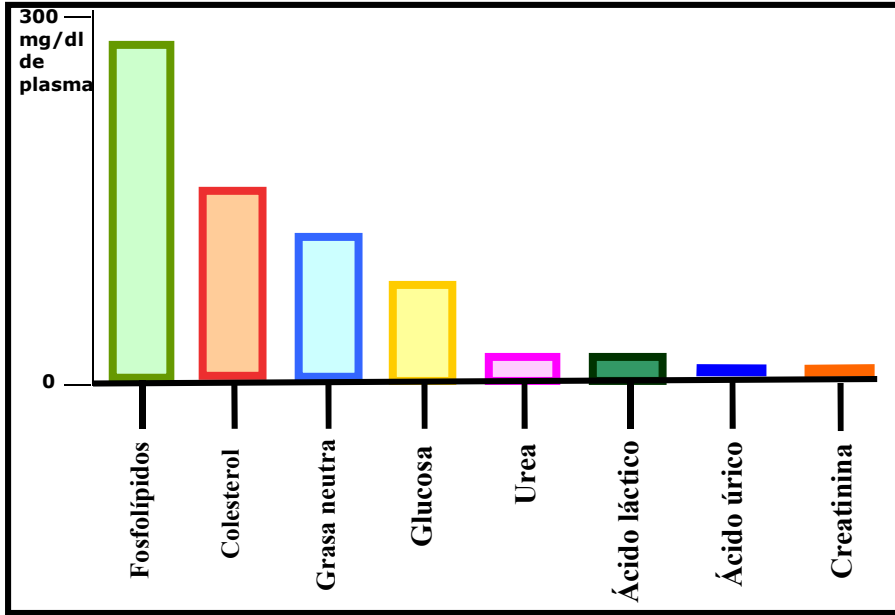


Fig. 5: Solutos no electrolíticos presentes en el plasma. Solo se representan los que se encuentran en mayor cantidad.

La composición del líquido extracelular está regulada exquisitamente por varios mecanismos, pero especialmente por los riñones como se verá más adelante. De esta manera se consigue que las células permanezcan constantemente bañadas en un líquido que contiene una adecuada concentración de electrolitos y nutrientes para el mejor funcionamiento de ellas. Esta constancia “dinámica” es el resultado de un intercambio continuo entre los compartimentos gracias a:

- ✓ Las características de las soluciones en cada uno de ellos.
- ✓ De las membranas que los separan.
- ✓ De los mecanismos fisiológicos que participan en su regulación.

Intercambio Entre los Líquidos Corporales: Fundamentos Físicos

Un análisis simplista de los mecanismos básicos implicados en el intercambio de agua y solutos entre los compartimentos líquidos indica que los procesos de *difusión*, *osmosis (presión osmótica)* y *transporte a través de membranas biológicas*, están presentes.

El estudio de estos mecanismos necesariamente deben seguir ese orden, pues la *difusión* es el proceso “madre” presente en los otros dos restantes, por lo que será abordado en primera instancia.

La Difusión

La difusión es un proceso por el cual las sustancias se “mueven” desde donde están concentradas hacia donde están diluidas, hasta alcanzar el llamado **equilibrio difusional**, es decir sin diferencia de concentración. La difusión implica necesariamente movimiento molecular, por lo tanto, solo los fluidos (líquidos y gases) difunden. El proceso es espontáneo (no necesita gasto de energía), pues se acompaña de un aumento de desorden, a lo que llamamos ENTROPIA, que justamente es máximo cuando se llega al equilibrio. De manera que la difusión se justifica termodinámicamente por el aumento de ENTROPIA, recordemos que la termodinámica es la rama de la física que describe los estados de equilibrio, definiéndolo como aquél estado hacia *"el que todo sistema tiende a evolucionar y caracterizado porque en el mismo todas las propiedades del sistema quedan determinadas por factores intrínsecos y no por influencias externas previamente aplicadas"*. Sin embargo no existe ninguna ley física que explique porqué una molécula se moverá desde donde está concentrada para trasladarse a una zona diluida (menos concentrada). Sin embargo y aunque parezca “raro”, con el apoyo de la ley de probabilidades se obtiene una didáctica explicación de lo ocurrido.

La figura 6A muestra dos compartimentos, cada uno de los cuales contienen una solución de igual volumen (1 y 2) separados por una zona, (∂) que puede ser física, (una membrana) o simplemente una región de transición que marca dónde termina el lado 1 y dónde comienza el 2. La

solución del lado 1 contiene 10 moléculas y la del 2 sólo 6, por lo que la **concentración** es mayor en 1 que en 2. El proceso de DIFUSIÓN dice que moléculas del lado 1 pasarán al lado 2 hasta igualar las concentraciones, en este hipotético caso dos moléculas abandonarán el lado 1 y pasarán al lado 2 con lo que ahora habrá 8 de cada lado, es decir igual concentración. Pero ¿por qué?

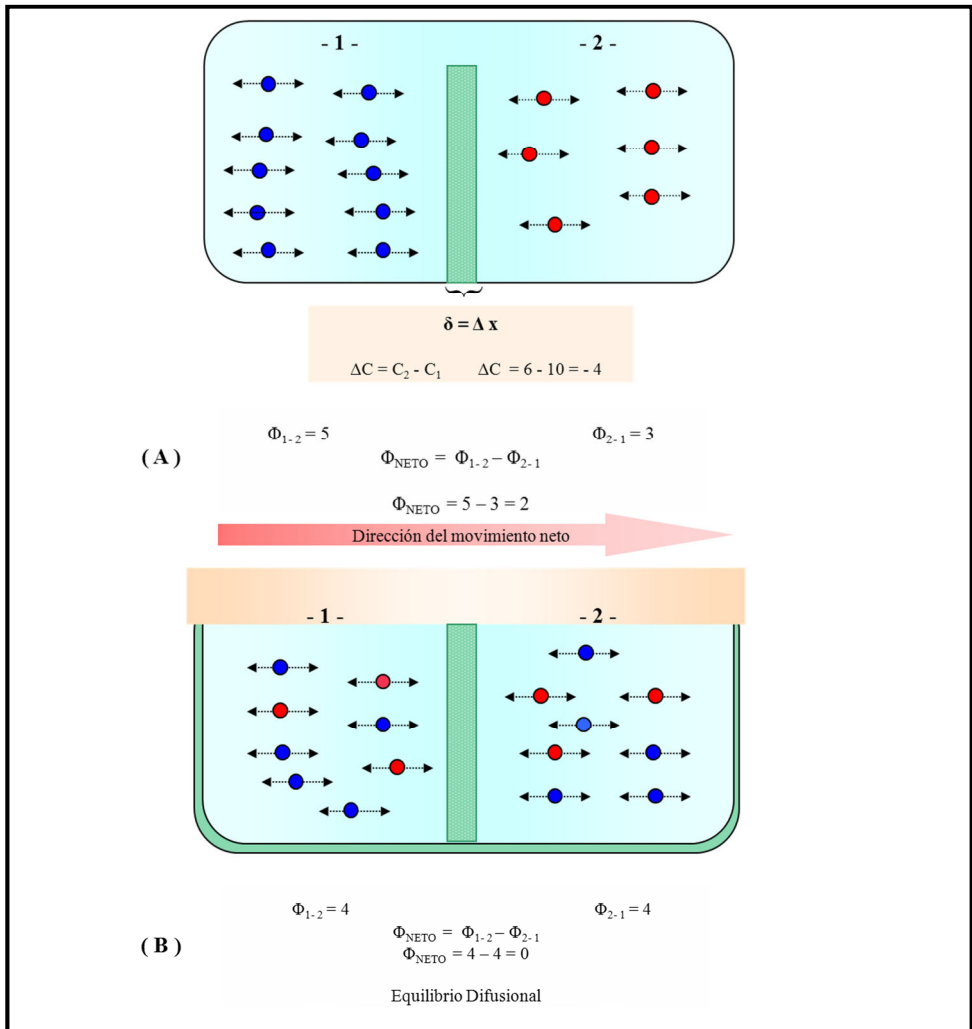


Fig. 6 A y 6 B: Representación esquemática del movimiento de solutos hasta alcanzar el equilibrio difusional.

Veamos, si bien las moléculas se mueven en todas direcciones (Fig. 7) para abandonar el lado 1 deben hacerlo hacia la derecha y para no

abandonarlo, hacia la izquierda (eje X). Si se mueven hacia arriba o abajo (eje Y), adelante o atrás (eje Z), nunca cambian de lado, por lo tanto y para simplificar, supondremos que cada molécula sólo se mueve sobre el eje X, entonces cada una tiene 2 posibilidades es decir una probabilidad de 0,5 ($P= 1/2$): hacia la izquierda (no pasa al lado 2) o hacia la derecha (pasa al lado 2). Si el lado 1 tiene 10 moléculas por la ley de probabilidades ($10 \times 0,5$) 5 se moverán a la derecha y 5 a la izquierda, entonces desde el lado 1 se van 5 moléculas. Si realizamos el mismo análisis para el lado 2, nos dice que lo abandonan 3 ($6 \times 0,5$). En resumen, el lado 1 pierde 5 y recibe 3, el lado 2 recibe 5 y pierde 3 por lo que quedan 8 moléculas a cada lado, es decir se alcanza el equilibrio difusional.

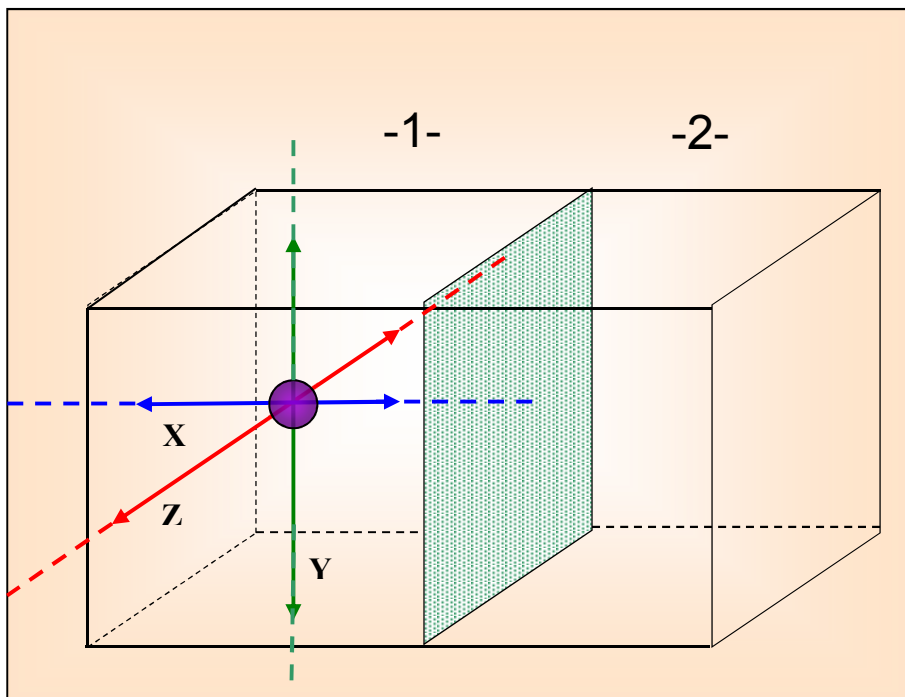


Fig. 7: Movimiento tridimensional de las moléculas en solución.

El número de moléculas que pasan por unidad de área (cm^2) y por tiempo (segundo) desde el lado 1 al lado 2 se denomina *Flujo Unidireccional* (Φ), igualmente el número de moléculas que pasa del lado 2 al 1 también es un flujo unidireccional. Así en nuestro ejemplo sería:

Suponiendo un área de 1 cm^2 la que separa ambos lados, que la duración del proceso es de 1 s y reemplazando el número de moléculas por moles el *Flujo Unidireccional* desde 1 a 2 (Φ_{1-2}) = 5 moles $\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$, mientras que el *Flujo Unidireccional* desde 2 a 1 (Φ_{2-1}) = 3 moles $\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$.

Si restamos los flujos unidireccionales se obtiene el llamado *Flujo Neto* (Φ_{NETO}). En nuestro ejemplo sería: $\Phi_{1-2} = 5$ menos $\Phi_{2-1} = 3$ por lo que $\Phi_{\text{NETO}} = 2$ moles $\text{cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$, que fue lo que ocurrió en nuestro hipotético sistema.

Cuando se alcanza el equilibrio difusional, es decir cuando el número de moles es igual en ambos compartimentos, las moléculas se siguen moviendo, pero aplicando el mismo análisis de probabilidad respecto al movimiento continuo de las moléculas que vimos en párrafos anteriores, podemos decir que ambos flujos unidireccionales serán ahora iguales (el número de moléculas que se mueven en ambos sentidos es el mismo) por lo tanto el flujo neto es cero, lográndose así un equilibrio dinámico al que hemos llamado equilibrio difusional.

La Difusión en los Procesos Biológicos

En todos los seres vivos, desde los procariotas hasta los eucariotas multicelulares más complejos, la regulación del intercambio de sustancias con el medio que lo rodea, ocurre a nivel de la célula individual y es realizada por la membrana celular. En los organismos multicelulares, la membrana celular tiene la función adicional de regular el intercambio de sustancias entre las distintas células especializadas que los constituyen. El control de este permanente intercambio es esencial para proteger la integridad de cada célula, para mantener las muy estrictas condiciones de concentraciones iónicas que permiten el desarrollo de sus procesos metabólicos y la coordinación de sus actividades. Además de la membrana celular debemos considerar también las membranas internas como la mitocondrial y la nuclear que controlan el tránsito de materiales entre los compartimentos intracelulares, complejizando aún más el mantenimiento interno de las células y su ambiente.

El mantenimiento del ambiente interno de las células y sus partes constitutivas requieren que la membrana desempeñe una doble función compleja: debe evitar la entrada de ciertas sustancias y permitir el ingreso de otras, e inversamente, debe retener a ciertas sustancias en el interior y permitir la salida de otras. La capacidad de una membrana para cumplir

con esta función depende no solamente de las propiedades físicas y químicas que resultan de su estructura lipídica y proteica, sino también de las propiedades físicas y químicas de las sustancias que interactúan con las membranas.

Como vemos en el mundo biológico la difusión no solo depende de los gradientes de concentración como vimos antes, sino de otros factores como el coeficiente de difusión el cual resulta de la interacción entre la permeabilidad de la membrana y la superficie disponible para el intercambio.

Factores que intervienen en el fenómeno de la difusión

Adolf Fick (1885) estudió este fenómeno y desarrolló una ecuación empírica conocida como **1ra. Ley de Fick**, la cual dice que: el Φ_{NETO} de una sustancia dada es igual al producto del **gradiente de concentración** ($\Delta C / \Delta X$) por el **coeficiente de difusión (D)** precedido por un signo negativo. Por lo tanto:

$$\Phi_{\text{NETO}} = - (\Delta C / \Delta X) (D) \quad (1).$$

El gradiente de concentración expresa la variación de concentración (ΔC) en función de la distancia recorrida por la sustancia (ΔX). En la figura 2 el gradiente de concentración sería: $\Delta C = C_2 - C_1$, y el ΔX es la distancia que debe recorrer el soluto para pasar del lado 1 al 2, en nuestro caso sería el espesor de la membrana que separa a ambos compartimentos (∂). Por qué es solo el espesor de la membrana? Esto es debido a que mientras la molécula se mueve en el lado 1 la concentración es la misma (no hay gradiente), lo mismo ocurre cuando la molécula alcanza y se mueve en el lado 2.

El (**D**) expresa o involucra la naturaleza y/o estructura de lo que debe atravesar la sustancia para pasar del lado 1 al 2. Su verdadera interpretación es muy compleja pero al menos podemos establecer en que unidades se expresa despejando este término de la fórmula de Fick: $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$, es decir unidades de área dividido tiempo. Como el coeficiente de difusión depende de ∂ podemos decir que $D / \partial = P$ llamado **coeficiente de permeabilidad** cuyas unidades son las de $D \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$, dividido la longitud de ∂ (L), es decir

$P = \text{cm}^2 \text{ s}^{-1} / \text{cm}$, si simplificamos, vemos que las unidades de P son cm s^{-1} que no son otra cosa que las unidades de *Velocidad*, por lo tanto el P de una sustancia expresa la **velocidad** con que esa sustancia atraviesa la distancia que separa el lado 1 del 2 (concentrado al diluido).

La ecuación (1) $\Phi_{\text{NETO}} = - (\Delta C / \Delta X) (D)$, al reemplazar $D / \Delta X$ por P , ahora es:

$\Phi_{\text{NETO}} = - (C_2 - C_1) P$ (2) y podemos anular el signo negativo cambiando $C_2 - C_1$ por $C_1 - C_2$, es decir que

$$\Phi_{\text{NETO}} = P (C_1 - C_2)$$

Si resolvemos esta ecuación nos queda:

$\Phi_{\text{NETO}} = (P C_1) - (P C_2)$ siendo $P C_1 = \Phi_{1-2}$ y $P C_2 = \Phi_{2-1}$ ambos son flujos unidireccionales y su diferencia nos da el Φ_{NETO} .

De manera que si se conoce el P (coeficiente de permeabilidad) de un soluto y su concentración extracelular, el producto de ambos nos da el influjo y si se conoce la concentración intracelular podemos calcular el eflujo, la diferencia de ambos nos dirá si hay flujo neto o no. El P de una sustancia depende de ella y de la “membrana” que deba atravesar, podríamos decir que cada sustancia tiene su propio P y será diferente si se cambia la membrana.

Si trasladamos todo esto a una célula y su medio extracelular, podemos decir que si C_1 es la concentración extracelular (C_{ext}) y C_2 la intracelular (C_{int}), entonces $P \times C_{\text{ext}}$ nos da el flujo unidireccional llamado *Influjo* (Φ_{in}) es decir lo que entra a la célula y el producto $P \times C_{\text{int}}$ el denominado *Eflujo* (Φ_{e}) lo que sale de la célula. Si ambos son iguales no hay flujo neto y la célula ni gana ni pierde ese soluto, si son diferentes entonces habrá un influjo o eflujo neto con ganancia o pérdida de ese soluto, respectivamente.

Tipos de Membranas Biológicas: su influencia en el pasaje de solutos

Las *membranas* de acuerdo a su permeabilidad, se pueden dividir en dos grandes grupos: las *semipermeables* y las de *permeabilidad selectiva*.

Las membranas *semipermeables* sólo dejan pasar el agua y no los solutos. Las de *permeabilidad selectiva* además del agua, permiten el pasaje de diferentes solutos pero con coeficientes de permeabilidad (**P**) distintos y propios de cada soluto, incluso para alguna sustancia **P** puede valer cero, por lo que para esta sustancia la membrana sería impermeable. En el segundo grupo se ubican las membranas celulares y que en respuesta a ciertos estímulos, además pueden “cambiar” transitoriamente los **P** de las sustancias. Si a esto se agrega que las membranas celulares no son simétricas, debemos reconocer que es muy probable que una misma sustancia tenga un **P** para ingresar y otro diferente para salir de la célula, lo cual nos alerta sobre la “complejidad” de los movimientos transcelulares de las sustancias.

Para tener un panorama más amplio y real de las variaciones en los valores del **P** entre diferentes sustancias, se transcribe en la Tabla 1 algunos valores de **P** determinados en una membrana artificial formada por sólo una bicapa fosfolipídica (mucho más sencilla que una verdadera membrana celular).

P (cm s⁻¹)	sustancia
10⁻²	Agua
10⁻⁶	Glicerol, urea
10⁻⁸	Glucosa
10⁻¹⁰	Cl⁻
10⁻¹²	Na⁺ ; K⁺

Tabla 1: valores de **P** de distintas sustancias para una membrana artificial fosfolipídica.

Los valores expresados en la tabla 1 significan que en esta membrana el agua es 10.000 veces más permeable que el glicerol y la urea y un millón de veces más que la glucosa. Mientras que el sodio y el potasio son prácticamente impermeables, pues si su P es de 10^{-12} para que exista un flujo, la concentración del electrolito debería ser enorme, valores nunca alcanzados en condiciones fisiológicas.

Ósmosis y Presión Osmótica

Ósmosis

Volviendo a recordar lo citado en párrafos anteriores acerca de los distintos líquidos corporales y su distribución, es importante recordar su permanente constancia. Esta constancia no sólo está referida a sus volúmenes hídricos sino también a su composición, ya que los mismos no son sólo compartimientos de agua sino que contienen solutos disueltos, constituyendo una verdadera solución.

Estos líquidos corporales no sólo se mantienen constantes sino que se encuentran en continuo movimiento involucrando dos mecanismos: el flujo global y la difusión, esta última mueve iones y moléculas provocando eflujos e influjos a través de las membranas biológicas. A diferencia, el flujo global mueve agua y solutos desde una parte de un organismo multicelular a otra, las moléculas se mueven todas juntas y en igual dirección. Ejemplo de ello es la sangre, que se mueve a través del cuerpo por flujo global como resultado de la diferencia de presiones creada por el bombeo del corazón (ventrículo izquierdo a aurícula derecha).

Un caso especial de difusión a través de una membrana de permeabilidad selectiva es la **ósmosis**, la cual da como resultado la transferencia neta de agua desde un compartimiento a otro. El movimiento de las moléculas de agua procederá de una región de mayor concentración de agua (por lo tanto de menor concentración de solutos) a una de menor concentración de agua (por lo tanto de mayor concentración de solutos). Es decir: la presencia de solutos crea un gradiente a lo largo del cual difunde el agua.

Este simple mecanismo de ósmosis está presente permanentemente en todo organismo animal, como una primera respuesta para mantener el equilibrio entre los distintos compartimientos líquido-corporales, lo cual está íntimamente relacionado con conservar estable el medio interno. En

muchas situaciones que debe enfrentar un animal está presente este mecanismo, por ejemplo en el caso de una deshidratación, provocada por falta de ingesta o por mayores pérdidas de agua, lo que ocasiona un desequilibrio en el balance hídrico (balance negativo de agua). Esta alteración genera una disminución en el volumen hídrico del espacio extracelular y dentro de éste del intravascular, provocando una disminución del volumen de sangre o hipovolemia.

La reducción del volumen de sangre por falta de agua genera ósmosis, pasando agua desde el espacio intersticial al intravascular, movida por la menor concentración de agua en el espacio intravascular. Este movimiento de agua contribuye a mantener condiciones hemodinámicas que aseguran la irrigación de los distintos órganos, evitando así la alteración de su funcionalidad. La ósmosis tendrá lugar hasta que la concentración de agua sea la misma entre el espacio intravascular y el intersticial, alcanzando así el equilibrio *difusional* entre ambos compartimientos. Este simple mecanismo físico de movimiento de las moléculas de agua, adquiere una gran relevancia fisiológica en situaciones donde se altera la homeostasis de los distintos compartimientos líquidos como en el caso descrito.

Otro ejemplo donde este mecanismo de ósmosis está presente, sin que haya alteración de la homeostasis, es en el riñón y juega un rol fundamental. Por ejemplo en la reabsorción de agua desde el túbulo contorneado proximal hacia el capilar peritubular. El pasaje de agua en este caso sigue esta dirección, ya que la sangre de estos capilares viene de perder agua en el filtrado glomerular. Otro ejemplo de ósmosis en el riñón se da en el túbulo colector, el cual atraviesa la zona de la médula renal cuya osmolaridad intersticial es muy alta, ocasionando el paso de agua desde la luz del túbulo hacia el intersticio y de ahí al espacio intravascular. Estos ejemplos están relacionados con la funcionalidad renal y serán desarrollados ampliamente más adelante.

Presión Osmótica

Al hablar de ósmosis no podemos dejar de mencionar el concepto de presión osmótica (π). Una sencilla definición del concepto de presión osmótica es la siguiente: presión osmótica es la presión que ejercen las moléculas de *agua* cuando se trasladan (por difusión u ósmosis) desde donde están más concentradas hacia donde están menos concentradas, y existirá siempre que haya dos compartimientos con diferente

concentración de agua, separados por una membrana semipermeable. Si las concentraciones de agua son iguales la presión osmótica será nula. De manera que todo lo considerado en *difusión* también es válido ahora, sólo que en lugar de analizar el soluto, para π observaremos las moléculas del solvente (éstas se moverán desde una solución de mayor concentración hacia una de menor concentración, hasta igualar concentraciones y por lo tanto alcanzar el equilibrio difusional).

Presión (**p**) es la resultante de la fuerza aplicada sobre una determinada superficie. Si consideramos que la fuerza se distribuye equitativamente sobre la superficie a la cual se aplica, el valor de la presión será igual a la división entre la fuerza aplicada y la superficie sobre la cual se aplica, por lo tanto: $p = F / S$, entonces al expresar los valores de presión tendrá unidades de fuerza como Newton (Kg.m.s^{-2}) y de superficie como m^2 , así una fuerza de 1 Newton sobre una superficie de 1 m^2 ejerce una presión de 1 Pascal (Pa), siendo ésta la unidad de presión en el sistema Sistema Internacional (SI).

Recordemos que el Newton se define como la fuerza necesaria para proporcionar una aceleración de 1 m/s^2 a un objeto de 1 kg de masa.

En cambio en los sistemas biológicos para expresar el valor de la presión se utilizan principalmente *mmHg* o bien *cm H₂O*.

A continuación presentamos las equivalencias entre distintas unidades que se usan para medir presión:

$$101325 \text{ Pa} = 760 \text{ mmHg} = 1033,6 \text{ cmH}_2\text{O}$$

Presión hidrostática

La Fig. 8 muestra dos recipientes **1** y **2**, cada uno con dos compartimentos separados por una membrana SEMIPERMEABLE que sólo permite el paso de agua. El recipiente 1, corresponde al momento antes de la ósmosis y el 2 después de la ósmosis. El compartimiento A tiene agua pura, mientras que del otro lado de la membrana, en el compartimiento B, tiene una solución de glucosa al 10 %. En **1**, ambos poseen igual volumen. Es obvio que en el compartimiento A (100 % de agua) la concentración de agua es mayor que en el compartimiento B (90%), lo que genera un *flujo neto* de agua desde el compartimiento A al B provocando la disminución del volumen en A y el aumento en B, lo que observamos en el recipiente

2. El nivel del líquido en B aumentará hasta que en un momento notaremos que su ascenso se detiene. Se podría pensar que se alcanzó el *equilibrio difusional* (igual concentración de agua en ambos compartimentos) sin embargo no es así, ya que en A sigue habiendo agua pura y en B agua con solutos, ésta sigue “diluida” por las moléculas de glucosa, las que no pueden atravesar la membrana.

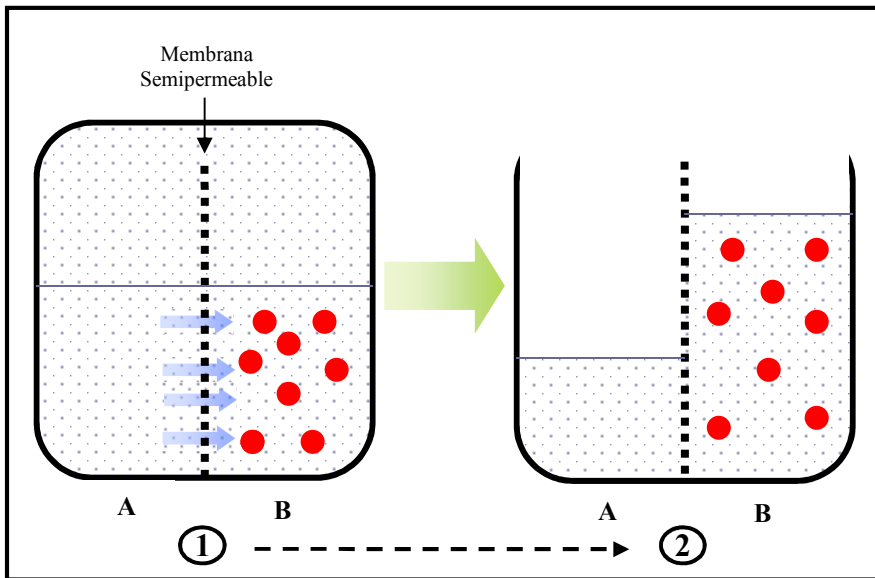


Fig. 8: representación esquemática de la ósmosis. 1 antes de la ósmosis y 2 después de la ósmosis. Las moléculas de agua están representadas por puntos azules y las moléculas de soluto por círculos rojos. La membrana que separa los compartimentos A y B deja pasar el agua pero no los solutos. Las moléculas de agua pasan por su gradiente de concentración de A hacia B hasta alcanzar el estado estacionario, punto donde deja de haber flujo neto de agua hacia B, no porque se alcance igual concentración de las soluciones sino porque el mayor volumen de agua en B, ejerce una presión, llamada hidrostática que impide el paso de agua.

La pregunta es entonces: ¿por qué deja de pasar agua de A hacia B? la respuesta es que a la entrada de agua al compartimento B se le opone una PRESIÓN que ejerce el incremento en el volumen de agua ocurrido en este compartimento debido al paso de agua desde A hacia B.

Esta presión es igual al peso de ese volumen (fuerza) de líquido dividido el área de la membrana semipermeable y se denomina *presión hidrostática* (PH). Entonces lo que se ha logrado no es un equilibrio difusional sino lo que se denomina un *estado estacionario* pues no hay flujo neto de agua porque a la presión osmótica (POsm) se le opone una presión hidrostática de igual magnitud. Si le quitáramos parte del volumen alcanzado en el compartimiento B, seguiría pasando agua desde A hasta alcanzar el estado estacionario y así sucesivamente, por lo que al no poder pasar los solutos no se puede llegar a un equilibrio difusional. Si consideramos que en ningún organismo biológico hay agua pura, estas relaciones son siempre complejas.

En los sistemas biológicos el movimiento de agua entre dos compartimentos líquidos corporales depende entonces de la presión osmótica, la presión hidrostática y las características específicas de permeabilidad de la membrana a determinados solutos.

Intercambio entre los líquidos corporales: un equilibrio dinámico

Las cantidades relativas de líquido extracelular distribuidas entre el plasma y el intersticio, están determinadas principalmente por el equilibrio entre las presiones hidrostáticas y osmóticas entre estos dos espacios separados por las membranas de los capilares. La presión hidrostática intracapilar no sólo depende del volumen de sangre, sino que a esta se le agrega la presión que genera el corazón como bomba. Por otro lado, la distribución de los líquidos entre los compartimentos intracelulares e intersticiales, está determinada principalmente por la acción osmótica de los solutos. La razón es que las membranas celulares son muy permeables al agua, pero son relativamente impermeables a iones pequeños como el sodio y el cloro. Así el agua se desplaza rápidamente y de este modo el líquido intracelular se mantiene isotónico respecto del líquido extracelular (Fig. 9).

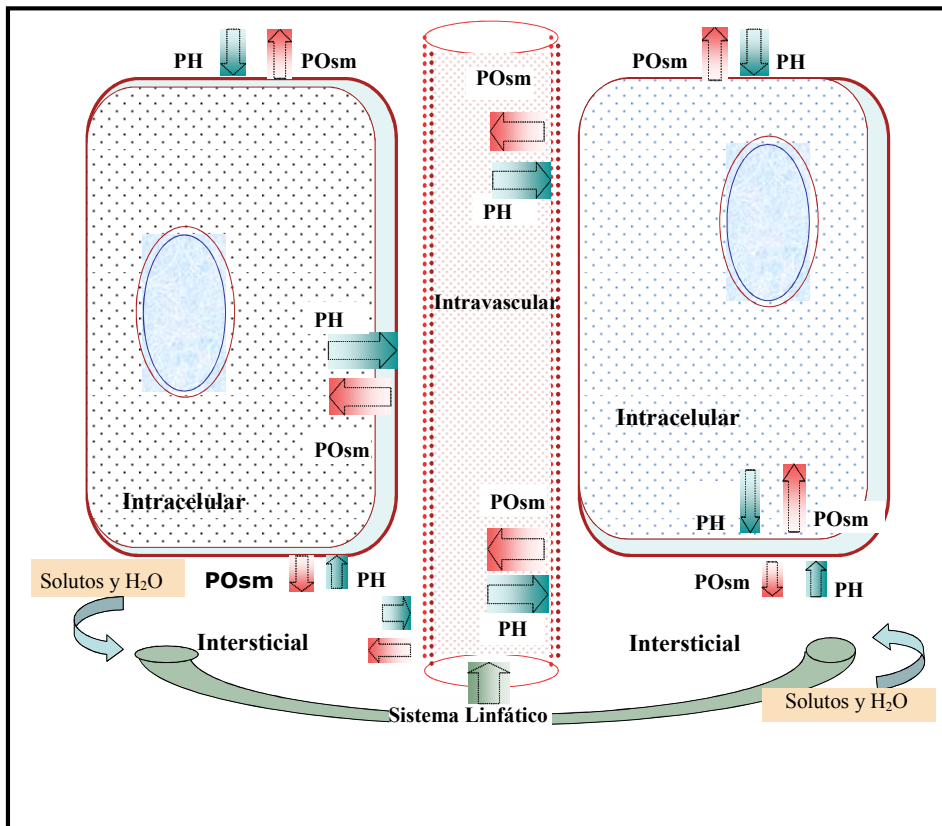


Fig. 9: Presiones hidrostáticas y osmóticas que determinan el equilibrio dinámico entre los volúmenes líquidos de los espacios corporales. El sentido de las flechas indica el movimiento de agua generado por estas presiones.

Un poco de historia acerca de la presión osmótica y la ósmosis

El descubrimiento del fenómeno osmótico y los primeros estudios al respecto están unidos a la historia de la creación de las ciencias del siglo XIX: la biología, la química y la fisicoquímica.

Bichat y otros biólogos de la época concibieron esta idea de la vida como un principio vital, consecuencia de un alto desarrollo de la materia inerte. Es decir, se aceptaba que los fenómenos biológicos se podían explicar por medio de la física y de la química.

Bichat en 1844 admitió explícitamente a la química como modelo, al observar que los tejidos estaban conformados por constituyentes

elementales. Entre los conocimientos básicos que formaban parte del inicio de las ciencias biológicas estaba la idea de la evolución de la vida, dándole un sentido dinámico a este concepto. En esta concepción evolutiva, los cambios ocurren para contrarrestar un mundo perpetuamente amenazador, en forma tal que la función y los órganos están determinados por una evolución hacia la supervivencia de las colectividades.

En Europa la filosofía positivista dominó en gran medida esa época y su acoplamiento con el cientificismo constituyó una influencia benéfica en la práctica. La medicina experimental surgió entonces con fuerza, incorporándose la práctica de las autopsias. Rudolf Virchow (1821-1902) introdujo la idea de que todas las enfermedades son producidas por perturbaciones activas o pasivas de las células; se declaró entonces que la salud es un conjunto de hechos regidos por leyes, identificando la medicina experimental con la fisiología, hecho que se considera establecido por Claude Bernard (1813-1878).

El siglo XIX destaca por los conflictos ideológicos que influyen fuertemente en el desarrollo científico e industrial. En lo que respecta a la biología como ciencia, la reacción de Theodor Schwann (1810-1882) impuso la idea de la génesis de los seres vivientes mediante fuerzas puramente físicas. Esto condujo a los fisiólogos a la observación intensa de las células y dio paso a la embriología. Con los sorprendentes avances de la histología y la embriología registrados en la primera mitad del siglo XIX, se olvidó el cientificismo de Schwann como ideología y se hizo de la biología una ciencia rigurosa. Entre los avances que registró la biología en la primera mitad del siglo XIX se encuentra el descubrimiento de la ósmosis.

A principios del siglo XIX los químicos pretendían dar una explicación al comportamiento de los gases a través de sus experimentos. En ese entonces, Thomas Graham (1805-1869), padre de la química de los coloides, junto con François Marie Raoult (1830-1901), fundador de la Teoría de las Soluciones, sentaron las bases de la fisicoquímica como disciplina científica. Los estudios de estos químicos coinciden con la corriente de estudio de los fisiólogos, quienes estaban preocupados por entender los procesos de transporte en las células de las plantas y los animales y cuyas investigaciones fueron decisivas para el descubrimiento de la ósmosis. (www.biblioteca.digital.ilce.edu.mx)

En 1748 J. A. Nollet (profesor de física) descubre las membranas semipermeables con una vejiga de cerdo. En 1828 H. Dutrochet (fisiólogo) descubre la ósmosis a través de una membrana semipermeable cuando hay

diferencias en la concentración de solutos indifusibles, destacando la importancia de este fenómeno en las células. Finalmente en 1877 W. Pfeffer (profesor de botánica) inventa un osmómetro y logra de esta manera medir la presión osmótica (π).

A partir de estas y otras observaciones aportadas por los diferentes científicos a través de los años, permitió definir características y aspectos de la presión osmótica que se resumen en las siguientes conclusiones:

- 1) A presión constante, la presión osmótica (π) es directamente proporcional a la concentración de solutos.
- 2) La π de una concentración determinada es directamente proporcional a la temperatura.
- 3) A una temperatura determinada, dos soluciones con el mismo número de moles generan la misma π a ambos lados de la membrana, por lo que no se producirá ósmosis.

Presión osmótica, osmolaridad y molaridad

En 1886 el holandés J. H. van't Hoff aventuró una interpretación comparativa de la π con la presión ejercida por un gas. Encontró, a partir de los datos de Pfeffer, una proporcionalidad entre: la π , la concentración de solutos (C_s) y la temperatura (T) y sugirió una relación entre dichas variables similar a la ecuación de un gas ideal, llegando a la conclusión de que había una aparente analogía entre las soluciones y los gases y que la π en una solución era igual a la presión que el soluto ejercería si fuese un gas y ocupase el mismo volumen. Por lo tanto la ecuación propuesta es:

$$\pi V = n R T$$

Donde π = presión osmótica; V = volumen de la solución; n = nº de moles; R = cte. universal de los gases y T = temperatura absoluta

Despejando π ($\pi = nRT / V$) y considerando que n / V es la concentración del soluto, van't Hoff concluyó que la presión osmótica (π) es igual a R (constante universal de los gases) multiplicada por la temperatura absoluta (T) y la concentración del soluto (C_s) expresando este concepto en la fórmula:

$\pi = R T C_s$, conocida como la ecuación de Van't Hoff para calcular la presión osmótica de una solución.

Si la constante y la temperatura no varían, π depende solamente de la concentración de los solutos (n/V).

Como esta ecuación es obtenida a partir de la ecuación general de los gases, sólo es válida a concentraciones bajas (no mayor a 1 M) y considerando que en los sistemas biológicos no se supera este valor, la misma es aplicable para cuantificar la presión osmótica en los seres vivos.

La *presión osmótica* (π) junto al *punto de congelamiento*, el *punto de ebullición* y la *presión de vapor*, son las cuatro propiedades denominadas *coligativas* de una solución, las cuales sólo dependen del número de partículas presentes en la misma sin importar el tamaño o su naturaleza.

Teniendo en cuenta que π es una propiedad coligativa, en la ecuación de Van't Hoff para el cálculo de la presión osmótica la concentración de solutos se debe expresar en concentración de partículas y no de moléculas. Por ello se hace necesario contar con una medida que exprese el número de partículas u osmolitos por litro de solución, siendo esta medida la *osmolaridad* (Osm), esto a diferencia de la *molaridad* que expresa el número de moles (moléculas) por litro de solución.

No obstante existe una relación entre molaridad y osmolaridad, ya que conociendo la molaridad de una solución se puede obtener su osmolaridad multiplicando aquella por el número de partículas que se forman por cada molécula que se disocia. Por ejemplo la molécula de ClNa cuando se disuelve en agua origina 2 partículas: Cl^- y Na^+ por lo tanto la osmolaridad será el doble de la molaridad ($M \times 2 = Osm$). Si se trata de fosfato ácido de sodio entonces cada molécula originará 3 partículas: un PO_4H^- y dos Na^+ por lo que la osmolaridad será el triple de la molaridad ($M \times 3 = Osm$). En cambio aquellas sustancias que no se disocian y por lo tanto cada molécula permanece como tal, la osmolaridad y la molaridad son iguales, por ejemplo glucosa, urea, glicerol, etc.

Un ejemplo de estos conceptos en el campo biológico y recordando que la osmolaridad plasmática es de aproximadamente 300 mOsm/l, vamos a analizar que osmolaridad debería tener una solución de ClNa para que sea isotónica con el plasma, teniendo en cuenta que origina 2 partículas por cada molécula, entonces:

Una solución 150 mmol/l de ClNa equivale a una osmolaridad de 300 mOsm/l (150×2). A esta solución se la conoce como Solución Fisiológica, amplia y comúnmente utilizada para recuperar o expandir volúmenes corporales, ya que no genera cambios en la osmolaridad del organismo.

De todo lo antes expuesto y teniendo en cuenta la importancia biológica del movimiento de agua entre los distintos compartimientos corporales, es oportuno recordar que la difusión del agua no depende de *que cosa* esta disuelta en ella, sino solamente de *cuanto* se encuentra disuelto, ya que la concentración de solutos determinará el número de partículas, la difusión del agua y por ende la conservación de la homeostasis hídrica.

Cómo determinar la osmolaridad

¿Cómo haríamos para conocer la osmolaridad intracelular o la del plasma sanguíneo donde la cantidad y variabilidad de sustancias es muy grande?. La respuesta nos la da una de las propiedades coligativas: *el descenso del punto de congelamiento*, medible con un aparato llamado *osmómetro*.

Considerando que el punto de congelamiento del agua pura es a 0°C , este irá disminuyendo en relación al número de partículas disueltas en ella, más partículas más bajo será el punto de congelamiento, es decir menor que 0°C , menos número de partículas mayor será el punto de congelamiento, valores más cercanos a 0°C . Por ejemplo, una solución de sal al 10% el punto de congelamiento baja a -6°C , y una solución de sal al 20% baja a -16°C .

Por lo tanto la comparación de la temperatura de congelamiento de agua pura y la solución problema nos indicará la osmolaridad de esta última (mientras más baja la temperatura de congelación, más alta la osmolaridad). Así sabemos que en general la osmolaridad intracelular es cercana a 0,3 Osm/l o 300 mOsm/l.

De manera que cada vez que se analice la relación entre dos compartimientos diferentes como por ejemplo: el intracelular y el extracelular, el plasma sanguíneo y el citoplasma de glóbulos rojos, el plasma y el líquido intersticial, el contenido interior del asa de Henle y el intersticio medular, se deberá tener en cuenta la concentración de agua en ambos, si es diferente habrá desarrollo de π y por lo tanto movimiento de agua en uno u otro sentido. Para calcular la π de ambos compartimientos se deberá conocer la osmolaridad de cada uno.

Una vez conocida la osmolaridad de dos compartimientos diferentes, por ejemplo el citoplasma del glóbulo rojo (GR) y el plasma sanguíneo, se pueden dar solo tres situaciones en relación al movimiento de agua entre ellos (Fig. 10):

- A. Que la osmolaridad del plasma sanguíneo sea mayor que la del glóbulo rojo, por lo tanto el valor de la π ($\pi = RTC_s$) será diferente, la π_{plasma} será mayor que la π_{GR} . Decimos entonces que la solución del plasma sanguíneo es hipertónica o hiperosmótica con respecto al GR (mayor de 300 mOsm/l). Esto significa que la concentración de agua es menor en el plasma que en el eritrocito. En esta situación el agua del GR se moviliza hacia el plasma, haciendo que su volumen celular disminuya. Este fenómeno es denominado *plasmólisis* (Fig 10: A).
- B. Que la osmolaridad de ambos sea igual, por lo tanto su presión osmótica también lo será, en este caso no habrá movimiento de agua, las soluciones de ambos compartimientos se denominan isotónicas o isoosmóticas (Fig 10: B).
- C. Que la osmolaridad del plasma sanguíneo sea menor que la del GR, por lo tanto habrá nuevamente diferencia de π , la del plasma será menor que la del glóbulo rojo. En este caso la solución del plasma sanguíneo se denomina hipotónica o hipoosmótica (menor de 300 mOsm/l). Esta diferencia de π determinará que el agua del plasma ingrese al citoplasma del GR, aumentando su volumen, pudiendo incluso, si no alcanza el equilibrio osmótico antes, “romper” la membrana plasmática. Esta lisis celular y la consecuente pérdida de la hemoglobina se denomina *hemólisis* (Fig 10: C).

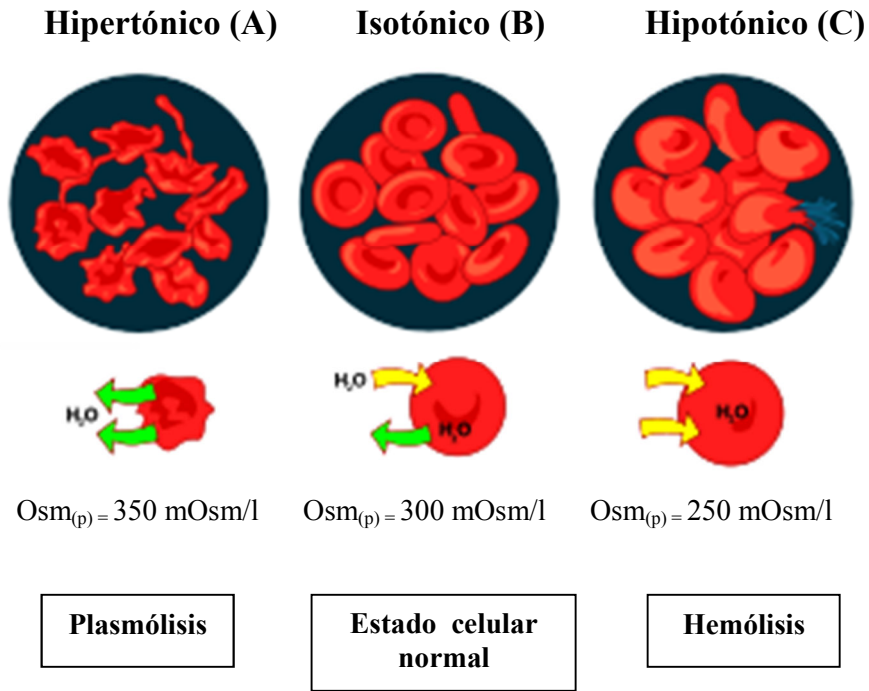


Fig. 10: eritrocitos expuestos a soluciones de mayor (A), igual (B) y menor (C) osmolaridad. Efectos sobre los glóbulos rojos. $Osm_{(p)}$ = Osmolaridad plasmática.

La cantidad total de líquidos corporales y la cantidad total de solutos así como sus concentraciones se mantienen relativamente constantes en equilibrio dinámico como exige la homeostasis. El riñón participa de manera fundamental manteniendo el equilibrio entre ingreso y pérdidas de agua y solutos, para mantener dicha estabilidad. Los riñones de un animal de 70 kgs. de peso corporal, en condiciones basales y produciendo unos 180 L de filtrado por día para cumplir con la excreción de desechos, elimina solo el 1 %, es decir alrededor de 1,5 L de orina. Esto es factible porque de alguna manera el organismo crea compartimientos con diferentes osmolaridades y por lo tanto de presión osmótica, originando el movimiento de agua. De esta manera logra “retener” el 99% del agua filtrada, destinando solo el 1% restante (1.5 l de orina) para “solubilizar” sustancias que debe eliminarse.

Con el ejemplo descrito queda de manifiesto la importancia directa de la presión osmótica en la distribución de agua en el organismo.

Otro ejemplo se puede analizar por observación de lo ocurrido principalmente en el extremo final del aparato digestivo (intestino grueso), donde por diferencias de presión osmótica, se reabsorbe agua desde la luz intestinal hacia el organismo, con el consiguiente ahorro de ella y solidificación de la materia fecal.

CAPÍTULO 2

ASPECTOS GENERALES DE LA FUNCIÓN RENAL

**Estructuras anátomo-histológicas y mecanismos físicos que sustentan
las funciones renales**

Introducción

Hemos observado hasta acá que las células animales se hinchan cuando están en un medio hipotónico y se encogen por deshidratación cuando el espacio extracelular es hipertónico, manifestándose la importancia de la presión osmótica para regular el volumen celular en relación al medio que la rodea. Las células animales a diferencia de las vegetales que poseen una pared rígida, están rodeadas por una membrana flexible, formada por lípidos y proteínas que en su conjunto le confieren una permeabilidad selectiva, que permite el paso de algunas sustancias y excluye a otras. Además la membrana plasmática posee numerosos canales iónicos y proteínas de transporte regulados, que pueden modificar la cantidad de sustancia que pasan a través de ellas.

Esta membrana plasmática es la que separa el líquido intracelular del extracelular, y si bien tiene una estructura química que es común a todas las células, es también claro que existen grandes diferencias según el tipo de célula o tejido al que pertenezcan. Estas diferencias están relacionadas a la función que deben cumplir.

Como dijimos en párrafos anteriores, respecto al líquido extracelular, las paredes capilares que lo separan en intersticial e intravascular son muy permeables, por lo que la composición iónica entre ambos es muy parecida. No obstante, la estructura de estas paredes capilares varía de un órgano a otro y con ello su permeabilidad y capacidad de intercambio. Esta membrana capilar es la que va a permitir el intercambio y la distribución de agua en el compartimiento intersticial e intravascular donde también las presiones osmóticas e hidrostáticas tendrán una importancia directa.

Como hemos analizado en párrafos anteriores, el agua es esencial para la vida. El balance hídrico es un problema común a todos los seres vivos. En ciertos ambientes el agua tiende a perderse con demasiada facilidad, en otros a ingresar al organismo, en ambos casos se pone en peligro la continuidad de la vida. El agua se mueve, como ya vimos, como consecuencia de un potencial osmótico (resultante de la concentración de moléculas en solución).

Desde la perspectiva evolutiva las especies fueron alcanzando niveles organizativos y funcionales que les permitieron pasar de la vida en un ambiente isotónico, donde el agua no tendía a entrar ni salir del cuerpo, a otros cuya hipertonicidad obligó al desarrollo de órganos excretores para

movilizar hacia fuera del cuerpo el agua y conservar los solutos deseados como la glucosa. Así los peces marinos, cuyo fluido corporal es hipotónico con respecto al medio ambiente, estarían en peligro constante de perder agua y sus células morir deshidratadas. Para que esto no suceda estas especies han desarrollado sistemas reguladores que involucran la bebida del agua de mar y la eliminación del exceso de sales.

La adaptación a la vida terrestre desarrolló nuevos procesos evolutivos que regulan la ganancia y pérdidas de agua y solutos permitiendo alcanzar el equilibrio hídrico. En los vertebrados las funciones complejas, que actúan en la regulación de la composición química de los fluidos corporales, son llevadas a cabo fundamentalmente por el riñón.

Funciones de los Riñones en la Homeostasis

Dentro de las múltiples funciones de los riñones para el mantenimiento de la homeostasis en la mayoría de las especies animales, encontramos algunas que son específicas de éstos y otras que las comparten con otros órganos.

Funciones Propias de los Riñones

- **Regulación del equilibrio hidroelectrolítico:** para mantener la homeostasis la excreción renal de agua y electrolitos debe equipararse exactamente. Se ha comprobado que ingresos de sodio 10 veces más que la media de ingesta diaria, no producen cambios en la concentración de sodio plasmático o en el volumen del líquido extracelular, ya que el riñón es capaz de eliminar el exceso de sodio ingerido. Situaciones similares ocurren con el agua y otros iones tales como: cloro, potasio, calcio, hidrógeno, magnesio y fósforo.
- **Excreción de productos metabólicos de desecho y de sustancias ingeridas:** los riñones tienen una función muy importante, que es la de eliminar sustancias de desecho que se han ingerido o se han producido en el organismo.

Los riñones son particularmente capaces de eliminar los productos **metabólicos de desecho** tales como: la **urea**, derivada del metabolismo de las proteínas, **el ácido úrico** procedente de la

degradación de los ácidos nucleicos, la **creatinina** que se forma a partir de la fosforilcreatina muscular, los productos finales de la degradación de la hemoglobina como la **bilirrubina**, y los **metabolitos de algunas hormonas** como el ácido vanilloilmandélico que es el metabolito de las catecolaminas más abundante en la orina .

También los riñones eliminan **sustancias tóxicas** que accidentalmente penetran al organismo como los plaguicidas y una gran cantidad de **fármacos**, como por ejemplo los antibióticos de la familia de los aminoglucósidos, como la gentamicina.

Funciones de los Riñones Compartidas con Otros Órganos

- **Regulación de la presión arterial:** los riñones contribuyen al mantenimiento de la presión arterial a través de mecanismos a corto y largo plazo. Dentro de los primeros debemos mencionar la activación del sistema renina-angiotensina que conduce a la formación de la hormona Angiotensina II, que tiene, entre otras funciones, la de ser una importante sustancia vasoactiva.

Los riñones juegan, **a largo plazo**, un importante rol en la regulación de la presión arterial por medio de la modificación en la excreción renal de sodio y agua (natriuresis y diuresis por presión respectivamente).

- **Regulación del equilibrio ácido-base:** junto con los pulmones y los amortiguadores de los líquidos corporales como la hemoglobina, proteínas plasmáticas, fosfato y bicarbonato de sodio, los riñones mantienen el pH del organismo dentro de límites muy estrechos, que aseguran el correcto mantenimiento de las funciones celulares. Los riñones pueden excretar ácidos y regular las reservas de las sustancias amortiguadoras como bicarbonato y fosfatos.
- **Regulación de la eritropoyesis:** los riñones secretan la eritropoyetina, hormona que estimula la producción de glóbulos rojos. La hipoxia es el estímulo más importante para la liberación de eritropoyetina por los riñones.

- **Regulación de la formación de la 1,25 dihidroxicolecalciferol:** los riñones producen la forma más activa de la vitamina D a partir de los precursores D₂ y D₃. Esta vitamina interviene en la regulación del calcio y fósforo corporal.
- **Gluconeogénesis renal:** los riñones sintetizan glucosa a partir de aminoácidos en situaciones de ayuno prolongado. Siendo este aporte casi tan importante como el que hace el hígado.

Implicancias Clínicas de la Función Renal

Se observa con frecuencia en la práctica de la medicina veterinaria en pequeños animales (gatos), la consulta acerca de pacientes geriátricos que presentan síntomas tales como:

- tamaño pequeño de los riñones.
- pérdida de peso, inapetencia, astenia.
- deshidratación, mayor ingesta de agua.
- anemia y mucosas pálidas.
- creatinemia elevada.
- poliuria y orina con baja osmolaridad.

Como vemos existe una amplia manifestación sintomática. Lo interesante que todos ellos pueden justificarse a partir de una alteración de la funcionalidad renal, característica de la insuficiencia renal crónica que acompaña a la vejez.

Así la aparición de la anemia que se manifiesta en las mucosas pálidas se debería a la menor síntesis de eritropoyetina. La creatinina sérica se encuentra elevada por una pérdida progresiva de la función glomerular ya que es sólo por filtración glomerular como se excreta este desecho. El mayor volumen de orina (poliuria) y la baja osmolaridad estarían reflejando la pérdida de la capacidad de reabsorber agua y por lo tanto de concentrar la orina. Esto también justificaría la deshidratación y la polidipsia (mayor ingesta de agua). El tamaño reducido de los riñones que acompañan a este cuadro sería un indicativo de cronicidad, siendo el resultado de una pérdida gradual de nefronas propias de la edad.

Estructuras Anátomo-Histológicas que Sustentan las Funciones Renales y los Mecanismos Físicos Involucrados

Anátomo-Histología renal

Desde una mirada anátomo-histológica, cabe describir al riñón como un órgano par envuelto por una delgada cápsula de tejido conectivo denso, que no envía trabéculas fibrosas hacia el interior del órgano lo que permite su fácil desprendimiento. La cápsula de los riñones de los animales domésticos, a excepción del gato, poseen miofibroblastos, los que se muestran muy desarrollados en los pequeños rumiantes. Se cree que estas células participarían en la regulación de las variaciones de presión y volumen que intervienen en el proceso de formación de la orina. Por fuera la cápsula contacta con un tejido adiposo que constituye la grasa perirrenal, la cual protege al riñón de golpes y traumas y lo fija al lugar que ocupa en la cavidad abdominal. En ella se encuentran inmersas las glándulas adrenales y es de donde estas se proveen de los lípidos necesarios para la síntesis de sus hormonas esteroideas (mineralocorticoides, glucocorticoides y esteroides sexuales).

A nivel del hilio, es decir en el borde interno o medial cóncavo del riñón, la cápsula se continúa con el seno renal, el cual representa un espacio donde se encuentran alojados los vasos y nervios renales y a partir del cual se origina la pelvis renal.

Un corte sagital o longitudinal (Fig. 11) practicado sobre un riñón fresco permite identificar, macroscópicamente, dos regiones claramente distinguibles denominadas:

1. **Corteza renal**, la que se observa más intensamente teñida y de color rojizo debido a la gran vascularización que presenta.
2. **Médula renal**, la que se muestra más pálida. En ella se observan dos zonas:
 - a) *Externa o yuxtacortical*, que se encuentra próxima a la corteza renal.
 - b) *Interna*, que incluye a la papila renal.

En ambas zonas se halla presente un escaso tejido conectivo intersticial, de tipo fibroso. En la primera, la densidad del tejido intersticial es menor con respecto a la segunda.

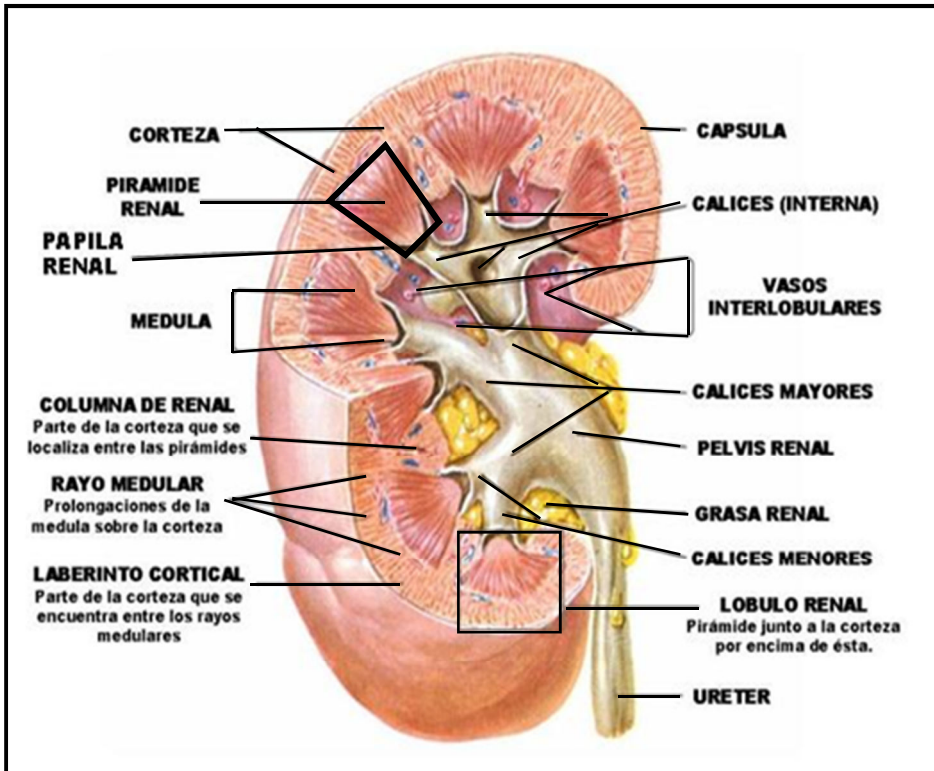


Fig. 11: corte sagital de un riñón fresco humano, con todas sus estructuras.

Así como los aspectos morfológicos permiten diferenciar una zona cortical y otra medular, también dentro de ellas y teniendo en cuenta estos mismos aspectos, se pueden identificar estructuras que involucran a la corteza y a la médula renal.

Pirámides renales:

Estructuras que, por poseer forma triangular presentan un vértice y una base (Fig. 11).

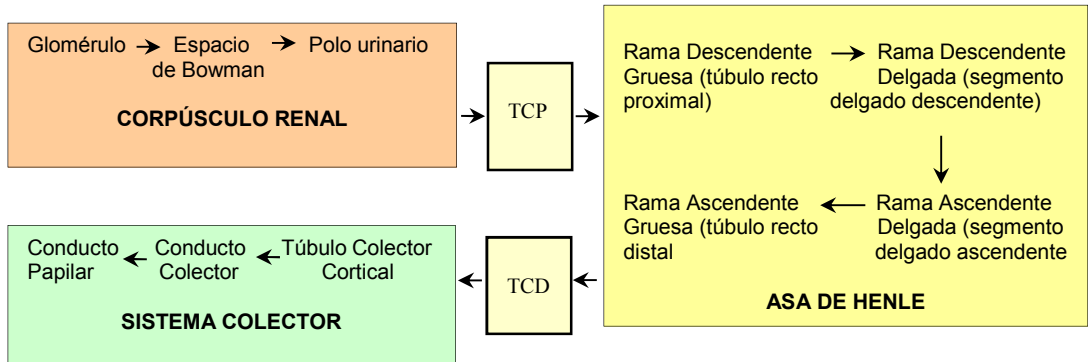
La distribución y diferentes longitudes de los túbulos de la médula en su conjunto conforman las *pirámides renales*.

El vértice de una pirámide, denominado papila renal o área cribosa, está orientado hacia el hilio. Recibe esta denominación por encontrarse atravesado por pequeños orificios que corresponden a la desembocadura de los conductos papilares los cuales, a su vez, se forman por la confluencia o unión de varios conductos colectores. El vértice o papila de cada pirámide se abre, a través de esos orificios, en un espacio con forma de embudo, denominados cáliz menor. Los cálices menores se disponen a manera de abanico abierto y, a partir de la unión de ellos se forman los cálices mayores. La unión o confluencia de varios cálices mayores conforman un único embudo denominado pelvis renal, que representa la porción ensanchada del uréter. La importancia clínica de estas estructuras radica en el hecho de ser asiento frecuente de litiasis (cálculos), permitiendo la fácil visualización radiológica de los mismos y por ende su diagnóstico y tratamiento.

A manera de síntesis podría resumirse que: los cálices, la pelvis renal, los vasos y nervios renales constituyen el hilio renal. Como los riñones de los grandes rumiantes carecen de pelvis renal, los cálices renales desembocan directamente en el uréter correspondiente.

En consecuencia, la orina formada en las nefronas confluye, desde los conductos colectores hacia los conductos papilares los cuales desembocan en las papilas renales. Posteriormente, la orina es volcada a los cálices menores, y a partir de aquí, sucesivamente, transita o circula por los cálices mayores, pelvis renal, uréter, vejiga y uretra. A partir de los conductos papilares la orina formada no sufre modificación alguna, sino que es sólo transportada para su almacenamiento en la vejiga y posterior eliminación por medio de la micción (Fig 12).

PRODUCCIÓN DE URINA



DRENADO DE LA URINA

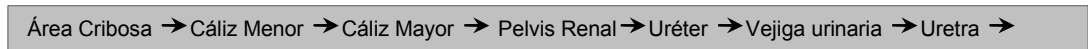


Fig 12: Esquema que muestra las estructuras histológicas comprometidas con la producción y drenado de la orina.

Recordemos que las pirámides presentan un vértice y una base, La base de la pirámide “apoya” o se orienta hacia la corteza, prácticamente en el límite existente entre ésta y la médula; mientras que el vértice, está orientado hacia el hilio.

Una pirámide y la sustancia cortical que se dispone por encima de la base de la misma constituyen un *lóbulo renal* (Fig. 13). En algunas especies, como los bovinos, los lóbulos pueden observarse externamente a simple vista; mientras que en otras especies (porcina, canina), a pesar de poseer lóbulos, los mismos no se observan macroscópicamente.

Los riñones que presentan un sólo lóbulo se los denomina unilobulares o unipiramidales (felinos, equinos, caninos, pequeños rumiantes); mientras que aquellos que presentan varios lóbulos se los designa multilobulares o multipiramidales (bovino, cerdo).

- ✓ **Lóbulo renal:** formado por la pirámide medular y el tejido cortical asociado con la base (laberinto cortical) y sus lados (columnas renales).
- ✓ **Lobulillo renal:** formado por un rayo medular y el tejido cortical circundante. Los límites interlobulillares son difíciles de demarcar.

Importancia fisiológica del lobulillo:

El rayo medular que contiene el conducto colector de un grupo de nefronas que drenan en él, constituye la unidad secretora renal, similar a una unidad secretora glandular.

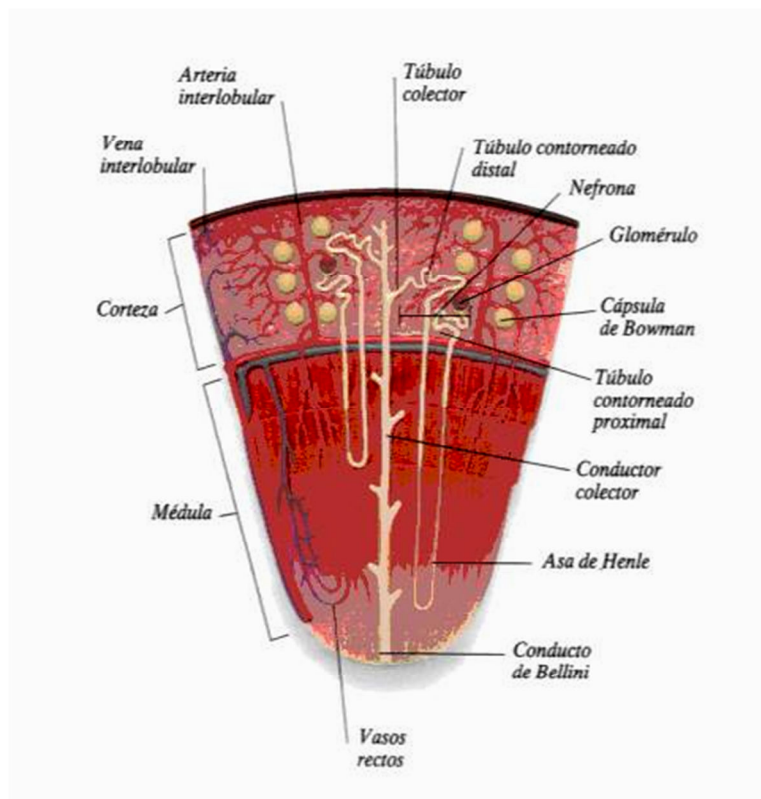


Fig. 13: Lóbulo renal con sus componentes corticales y medulares

Laberinto cortical

Recibe esta denominación la sustancia cortical o corteza renal (corpúsculo renal y túbulos contorneados) que se localiza entre los rayos medulares separándolos entre sí.

Columnas renales o de Bertín

Recibe esta denominación la sustancia cortical o corteza renal (corpúsculo renal y túbulos contorneados) que se localiza entre las pirámides medulares, favoreciendo el anclaje de la corteza en la médula.

Los espacios que dejan las pirámides entre sí se encuentran ocupados por las columnas renales o de Bertín.

Unidad Funcional Renal: Tubo Urinífero

El tubo urinífero (TU) representa la unidad estructural y funcional del riñón. Se encuentra formado por la nefrona y el túbulo colector. La nefrona forma la orina por los mecanismos de filtración, reabsorción y secreción. Varias nefronas vierten su producto en un túbulo colector, donde finaliza la formación de orina por mecanismos de reabsorción de agua y reabsorción y secreción de algunos solutos.

Desde un punto de vista funcional, la nefrona fundamentalmente “produce la orina” y el túbulo colector “la concentra”.

La nefrona: consideraciones generales

Arquitectónicamente y articulado con la función renal, se puede considerar a la nefrona como un largo tubo cuyo epitelio varía en los diferentes segmentos que la componen acorde a la función que ellos desarrollan, lo cual conlleva a dividir a la nefrona en dos partes:

- **Corpúsculo renal**
- **Sistema tubular**

Para facilitar y favorecer la gran absorción y secreción que ocurre a nivel renal es que la mayoría de sus estructuras son tubulares y de gran longitud

al igual que los vasos que las irrigan, lo cual obliga a que dichas estructuras tubulares y vasculares se enrollen para que quepan en la superficie renal. Cabe mencionar que ambas estructuras los túbulos renales y los vasos sanguíneos están en íntimo contacto, esto permite la gran absorción y secreción que ocurre a este nivel (Fig. 14).

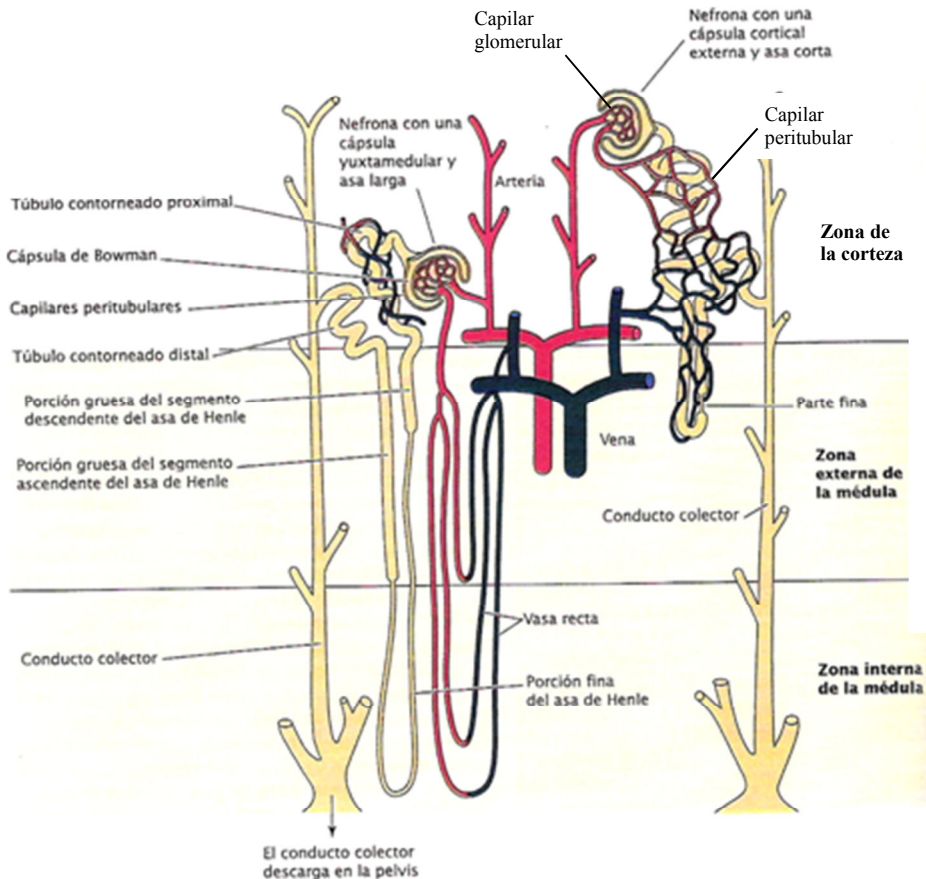


Fig. 14: Esquema de dos tipos de nefrona y del suministro sanguíneo. La nefrona de la derecha responde a la de tipo cortical y la de la izquierda a la de tipo yuxtamedular

Cada riñón contiene un número variable de nefronas según las especies, ejemplo de ello es el riñón del perro que presenta 800.000 nefronas y el del hombre adulto alrededor de 2.000.000. Cada nefrona es capaz de

formar orina. El riñón no puede regenerar nefronas nuevas, por lo tanto, en la lesión, la enfermedad o el envejecimiento normal renal, hay una reducción en el número de nefronas. Por ejemplo en el humano se conoce que después de los 40 años el número de nefronas funcionales suele reducirse un 10 % cada 10 años. Cabe recordar el ejemplo analizado respecto a las funciones renales donde se hace mención a la insuficiencia renal crónica observada en los felinos, como una patología asociada a pacientes gerontes (viejos).

En la figura 15 se muestra la distribución de los diferentes componentes del TU dentro de un lobulillo renal. En esta figura sólo se representan las estructuras que conforman el TU, obviándose las vasculares que acompañan al mismo y que son tan importantes como el TU en la formación de la orina.

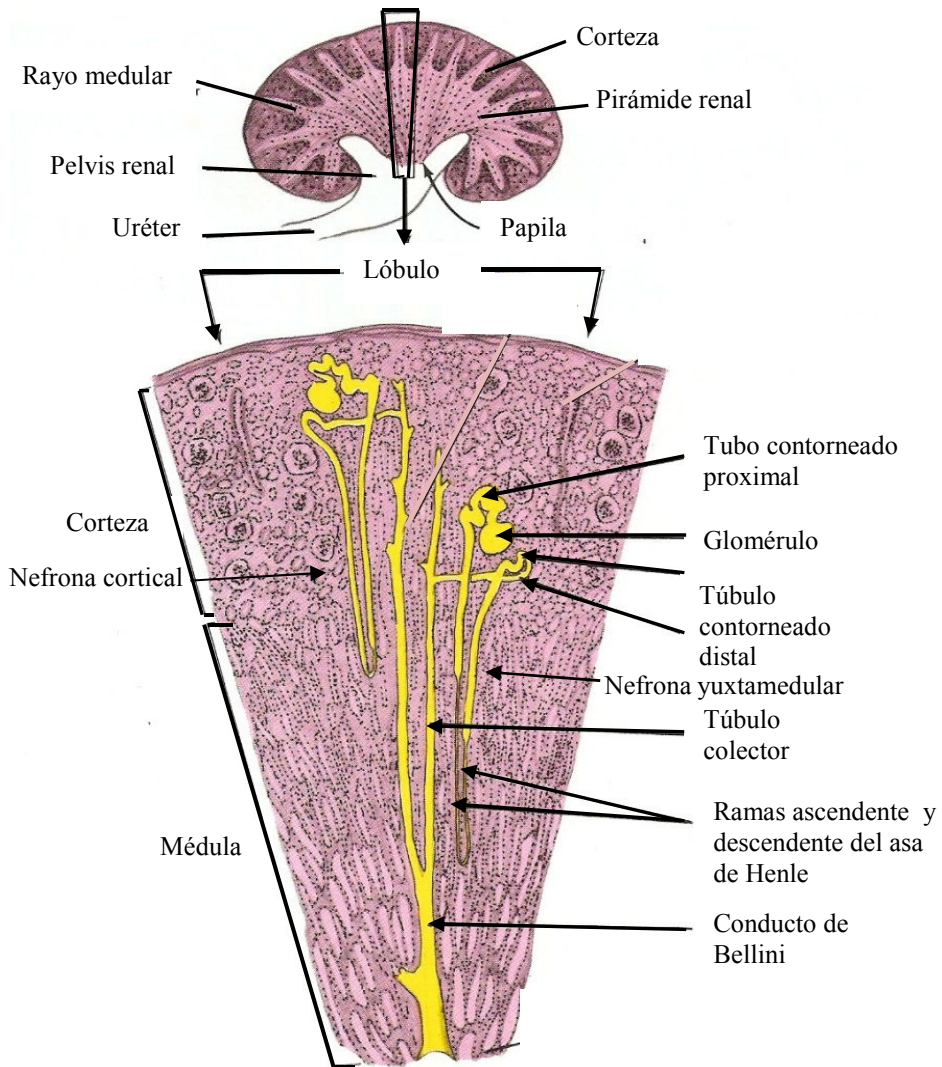


Fig. 15: Lóbulo renal y distribución de los componentes del túbulo urinífero en un lobulillo. De (ROSS)

Ampliando el concepto desde la arquitectura histológica, se puede mencionar a la nefrona como aquella estructura conformada por:

- 1) El *corpúsculo renal* constituido por un penacho de capilares glomerulares llamado *glomérulo* y la *cápsula renal* o *de Bowman*, estructuras éstas relacionadas con la filtración de la sangre.

2) El *sistema tubular*, donde el líquido filtrado se convierte en orina, completándose este proceso en el túbulo colector. Recordemos que esta última estructura forma parte del túbulo urinífero pero no de la nefrona, ya que en él desembocan varias nefronas. Fig. 14

El Corpúsculo renal (Fig. 16) que corresponde al extremo proximal de la nefrona, es una estructura dilatada, esencialmente vascular (glomérulo renal) en la que se lleva a cabo, como ya mencionamos anteriormente, la función mecánica de filtrar la sangre para la formación del ultrafiltrado u orina primitiva.

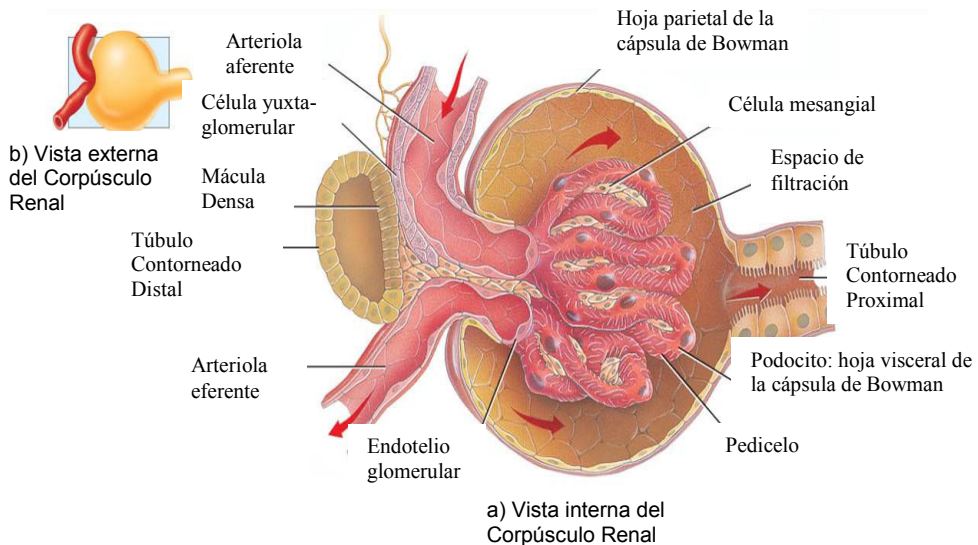


Fig. 16: Vista externa e interna del corpúsculo renal.

Recordemos que la cápsula de Bowman es una membrana constituida por dos hojas: una externa o parietal que se continúa como Túbulo Contorneado Proximal, y una interna o visceral que envuelve al ovillo capilar (glomérulo). Entre ambas hojas se encuentra un espacio denominado espacio de filtración glomerular. La hoja parietal de la cápsula de Bowman marca el límite externo del corpúsculo renal. Está constituida por un epitelio plano simple que es continuación del endotelio de la arteriola aferente y que, posteriormente, a nivel del TCP, se continúa

como epitelio cilíndrico simple. En su ingreso al corpúsculo renal (polo vascular del corpúsculo renal), el epitelio de dicha arteriola se repliega y constituye la hoja visceral.

El Sistema Tubular podría considerarse como un largo túbulo que adquiere diferencias anátomo-histológicas a lo largo de su recorrido, lo que permite reconocer distintos segmentos que, por sus características, se denominan:

- **Túbulo Contorneado Proximal (TCP)**, que presenta dos segmentos:
 - a) Túbulo Contorneado (TCp)** (porción tortuosa)
 - b) Túbulo Recto Proximal ó Asa gruesa recta descendente de Henle (AGRD) ó Rama Descendente Gruesa de Henle**

- **Asa de Henle (AH)**, que presenta dos porciones:
 - a) Rama Delgada Descendente o Segmento Delgado Descendente**
 - b) Rama Delgada Ascendente o Segmento Delgado Ascendente**

- **Túbulo Contorneado Distal (TCD)**, que presenta dos segmentos:
 - a) Túbulo Recto Distal ó Asa gruesa recta ascendente de Henle (AGRA) ó Rama Ascendente Gruesa de Henle**
 - b) Túbulo Contorneado (TCd)** (porción tortuosa)

- **Túbulo Colector (TC)**

Las funciones que se realizan a este nivel radican, en la reabsorción y secreción de agua y solutos. Merced a estos fenómenos, la orina resulta ser un líquido que, al final del trayecto intrarrenal, específicamente en el Túbulo Colector, adquiere la composición definitiva.

Tipos de nefronas

Aunque cada nefrona tiene las mismas estructuras, existen diferencias dependiendo de la profundidad o localización de ellas dentro de la masa renal (Fig 15). En base a lo expuesto, se describen tres tipos de nefronas:

- **nefronas cortas o corticales,**
- **nefronas largas o yuxtamedulares**
- **nefronas intermedias**

Las **nefronas corticales o cortas** (Fig. 15) tienen el corpúsculo renal en la parte más externa de la corteza. Deben su nombre a que el segmento delgado descendente del asa de Henle recorre un escaso trayecto en la médula, sin sobrepasar el límite entre la zona externa e interna medular e incluso pueden no llegar a ella. Otra característica de **las nefronas cortas o corticales** es que el asa de Henle carece de porción fina ascendente.

Estas nefronas corticales para poder cumplir con la importante función de formación de la orina, están acompañadas por los capilares peritubulares, los cuales derivan de la arteriola eferente. Estos capilares conducen sangre que fue filtrada en el glomérulo y por lo tanto con una elevada presión oncótica, esto tiene una gran importancia desde un punto de vista funcional, ya que existe un importante gradiente osmótico entre el filtrado que circula por los túbulos y la sangre capilar, permitiendo una fácil y rápida reabsorción del líquido tubular.

En las **nefronas yuxtamedulares o largas** (Fig 17) el corpúsculo renal se ubica en la profundidad de la corteza, es decir, en proximidad de la médula, de allí su nombre. El asa de Henle es de mayor longitud llegando a alcanzar el vértice (papila renal) de la pirámide renal. El segmento delgado de Henle en estas nefronas a diferencia de las corticales, presenta ramas descendentes y ascendentes delgadas. Las Asas de Henle en las **nefronas yuxtamedulares** se acompañan de estructuras vasculares muy particulares denominados vasos rectos, que junto a la estructura tubular con las características que vimos anteriormente, están involucradas en el mecanismo de contracorriente. Este mecanismo es imprescindible para la concentración de la orina y lo describiremos en detalle más adelante.

Los vasos rectos al igual que los capilares peritubulares derivan de la arteriola eferente, por lo tanto la sangre que circula por ellos tiene características similares a la que corre por los capilares peritubulares.

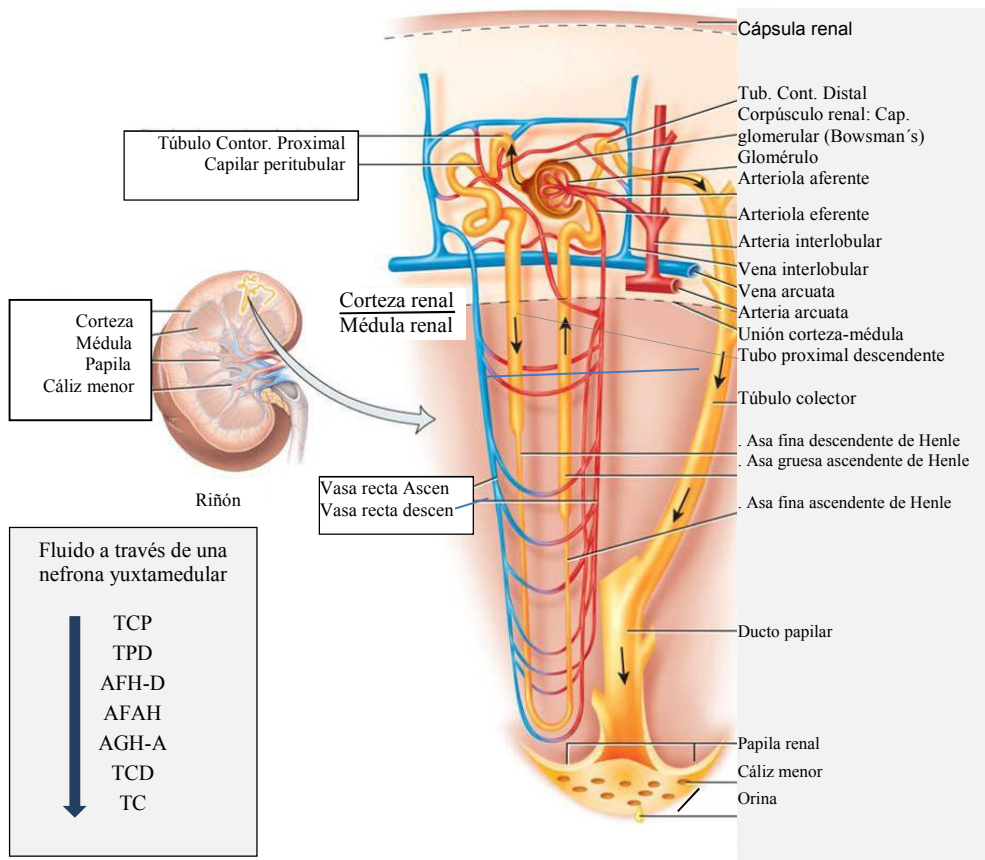


Figura 17: Esquema de una nefrona yuxtamedular o larga.

Debe señalarse que existen *nefronas intermedias*, cuyos corpúsculos se localizan en la parte media de la corteza y sus asas de Henle alcanzan diferentes alturas de la zona interna de la médula renal.

Tal como lo muestran las figuras 15 y 17 se puede observar que debido a su longitud, los componentes del túbulo urínifero se localizan en distintas zonas de la corteza y médula renal. En particular el corpúsculo renal se ubica siempre en la corteza, aunque en distintas zonas de ella, como así también el túbulo contorneado Proximal y Distal. En la médula externa observamos la porción gruesa descendente y ascendente del TCP y TCD respectivamente. Mientras que en la médula interna solo discurren las porciones finas ascendentes y descendentes de las asas de Henle

correspondientes a las nefronas yuxtamedulares o largas. Por último el túbulo colector, común a varias nefronas, discurre por ambas zonas de la médula.

CAPÍTULO 3

FORMACION DE LA ORINA

Aspectos físicos y morfológicos involucrados en los procesos fisiológicos para la formación de la orina

Mecanismos de Formación de la Orina

Los riñones cumplen muchas de sus funciones a través de la formación de la orina, esto lo logra filtrando el plasma y eliminando o reteniendo las sustancias de ese filtrado en cantidades variables de acuerdo a las necesidades del organismo.

Los mecanismos básicos de la formación de la orina son:

- ***Filtración glomerular***
- ***Reabsorción tubular***
- ***Secreción tubular***

A modo ilustrativo de la gran “tarea” llevada a cabo por los riñones, puede citarse como ejemplo el caso de un perro de 14 kg de peso corporal, cuya volemia es de aproximadamente 1.2 litros. Los riñones de este animal filtran 60 litros de plasma por día, para lograrlo su volemia pasa unas 300 veces por los riñones produciendo finalmente 0,5 l de orina en 24 horas. Este volumen es necesario para eliminar los desechos y sustancias que necesitan ser excretadas, “gastando” para ello una mínima cantidad de agua.

Los mecanismos básicos de la formación de la orina son llevados a cabo por el túbulo urinífero, descrito a grandes rasgos en párrafos anteriores y que pasaremos a describir en detalles más adelante. Para que el riñón cumpla adecuadamente con todas sus funciones se necesita una cantidad determinada de nefronas funcionales, cuando se reduce el número de las mismas se producen cambios en la función renal. A medida que disminuye el número de nefronas funcionales, se producen adaptaciones de las sanas las cuales aumentan de tamaño (hipertrofia) e incrementan su carga de trabajo para compensar la pérdida; este fenómeno se conoce como teoría de la hiperfiltración. La hipertrofia y la hiperfiltración constituyen un mecanismo adaptativo. No obstante, esta adaptación conduce al aumento crónico de la presión capilar glomerular y del caudal plasmático glomerular, dañando las estructuras funcionales (endotelio, mesangio, epitelio). Las lesiones túbulo-intersticiales, el aumento de la amoniogénesis tubular y la mineralización de los tejidos blandos,

contribuyen a la lesión de las nefronas y, en última instancia, inducen su esclerosis (fibrosis). De esta forma se continúa con la lesión de otras nefronas iniciando una posterior compensación, dando lugar a un círculo vicioso de adaptación y lesión. Estas alteraciones anatómo-histológicas conducen a pérdidas cada vez más graves de la funcionalidad renal, provocando una insuficiencia renal crónica y la muerte del paciente.

El estudio sobre la salud animal realizado por la Morris Animal Foundation en 1997 entre más de 2000 propietarios de animales domésticos identificó la enfermedad renal como la tercera causa de muerte en el perro. La edad media de los perros en el momento del diagnóstico fue de 6,5 años y en el 45 % de los casos, más de 10 años (Polzin, 1989; Polzin et al., 2000).

Retomando el concepto de la formación de la orina debemos recordar que comienza con el filtrado de grandes cantidades de plasma en los capilares glomerulares, los que están recubiertos por la cápsula de Bowman. Estos capilares, como la mayoría de los capilares del organismo, están diseñados para retener los compuestos celulares y la gran mayoría de las proteínas plasmáticas. Resultando por ello que el líquido filtrado es muy semejante al plasma en cuanto al contenido de agua, electrolitos y compuestos orgánicos de pequeño tamaño, por ejemplo glucosa y aminoácidos. Hay excepciones como los ácidos grasos que no filtran debido a que se encuentran unidos a proteínas plasmáticas.

A. PRIMERA PARTE.

FUNCIÓN GLOMERULAR: FILTRACIÓN

Filtración Glomerular: Estructura Funcional del Corpúsculo Renal

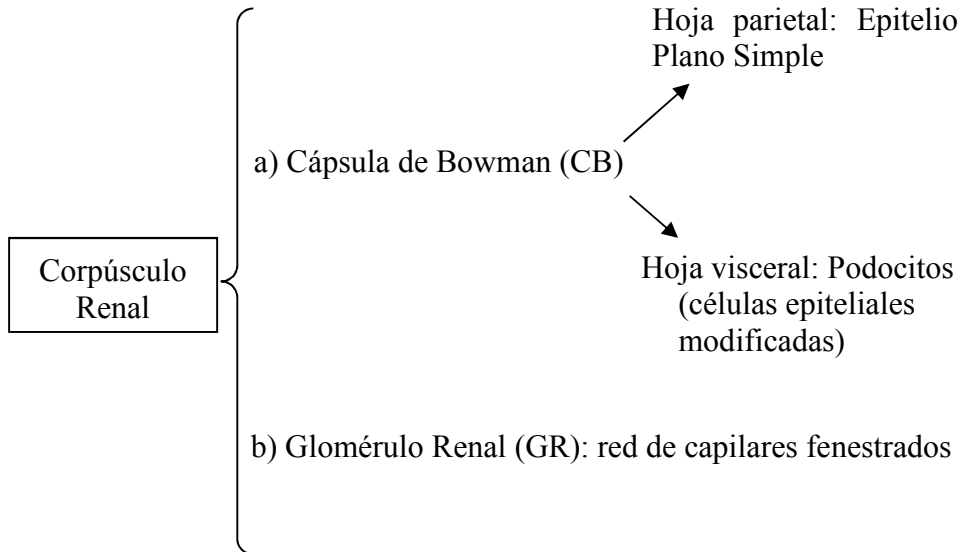
Para comenzar con el primer mecanismo de la formación de la orina: **la filtración**, describiremos el corpúsculo renal (CR), lugar donde se lleva a cabo dicho mecanismo.

El CR se localiza en la corteza renal. Se trata de una estructura esférica

cuyo tamaño varía según las especies (220 um de diámetro en el caballo; 120 um en el gato; 120-250 en humanos). Debido a su forma, los CR le imprimen a la corteza un aspecto granular.

Componentes del corpúsculo renal

El CR constituye la porción ensanchada de la nefrona. Posee dos componentes, uno epitelial y otro vascular. El epitelial es la cápsula de Bowman (CB), compuesta por dos hojas, una parietal y otra visceral, con características histológicas diferentes. El componente vascular está formado por un ovillo capilar denominado glomérulo renal (GR) (fig. 18). En síntesis:



De la observación de la figura 16 se pueden diferenciar en el CR dos polos:

a) Polo vascular: donde se observan dos vasos arteriolares, denominadas arteriola aferente y arteriola eferente por donde ingresa y egresa respectivamente sangre al CR.

b) Polo urinario: donde se origina el TCP.

Por el polo vascular penetra la arteriola aferente la que, en el interior del corpúsculo, se divide en ramas menores dando origen a capilares fenestrados, conformando cada capilarización un lobulillo. De cada uno de los lobulillos nace una rama capilar que se une con una rama capilar de otro lobulillo y así sucesivamente hasta conformar una nueva arteriola denominada eferente. Esta abandona el CR por el polo vascular, y se capilariza fuera de él para conformar una red capilar peritubular que rodea a los diferentes componentes tubulares de la nefrona. Esta relación íntima entre capilares peritubulares y túbulos permite el intercambio (absorción y secreción) entre el filtrado que circula por la luz tubular y la sangre de dichos capilares.



Figura 18: Microfotografía electrónica que muestra un glomérulo renal.

En base a lo expuesto, puede inferirse que las arteriolas aferentes y eferentes tienen distintos orígenes ya que la aferente nace de la arteria interlobulillar (rama de la arteria renal), mientras que la eferente lo hace a partir de los capilares glomerulares. Esta arteriola eferente, como se dijo anteriormente, se capilariza fuera del CR para constituir una red capilar peritubular, por lo tanto dicha arteriola se encuentra entre dos lechos vasculares capilares conformando un sistema porta arterial.

Proceso de la Filtración Glomerular

Uno de los mecanismos necesarios para la formación de la orina y consecuente eliminación de desechos es la filtración de la sangre. La sangre circula por los capilares glomerulares y se filtra a través de la denominada Barrera de Filtración Glomerular (BFG). Para poder llevar adelante este mecanismo de filtración, deben coexistir determinadas características como diferencias de presión, propiedades de las partículas y características morfológicas de las membranas a través de la cual se produce la filtración.

Considerando que la filtración glomerular es el primer mecanismo de formación de la orina, y que el producto de este proceso es lo que se ofrece al sistema tubular para que, mediante la reabsorción y secreción se obtenga la orina, es importante describir ahora que se entiende por *proceso de filtración*.

Así como vimos en el capítulo destinado a difusión, que el gradiente de concentración, es decir la variación de la concentración con la distancia ($\Delta C / \Delta X$), es la fuerza impulsora o responsable de la difusión (1ra ley de Fick). La relación entre un gradiente de presión hidrostática (PH) y de presión Oncótica (PO) es responsable, entre otras cosas, de lo que denominamos filtración glomerular.

En la difusión, las partículas se mueven libremente y al azar, pero en forma neta lo hacen desde una zona de mayor hacia una de menor concentración, hasta igualar las concentraciones (equilibrio difusional). En la filtración, en cambio, hay siempre un movimiento en “conjunto” de las partículas de solutos y solvente desde donde la PH es mayor hacia donde es menor, otorgándole un sentido determinado y es lo que se denomina flujo viscoso o convectivo. Además, en la filtración existe un efecto cedazo o tamiz (filtro), ya que las partículas atraviesan la “membrana” que separa los compartimientos, por “poros” (canales) cuya especificidad se basa, principalmente, en el tamaño o peso molecular (PM) de las partículas: las pequeñas pasan, las grandes no. Existe una relación entre el PM de las partículas, sus radios, la cantidad de sustancia que se filtra y el diámetro de los “poros” de la membrana.

Podemos decir que: la filtración es el pasaje neto de fluido” a través de una membrana, impulsado por un gradiente de presión hidrostática.

Aplicación del Mecanismo Biológico del Corpúsculo Renal: la Diálisis

Si se asocian los mecanismos de difusión y filtración se genera un nuevo “proceso” denominado diálisis, que permitió diseñar una aparatología capaz de “reproducir” la filtración glomerular en aquellos individuos que, por diversas causas, sus riñones dejaron de funcionar. Esto, denominado diálisis renal, permite nada menos que prolongar la vida de estos pacientes durante mucho tiempo, que caso contrario morirían en un breve lapso.

Un paciente con insuficiencia renal requiere una terapia de diálisis con la finalidad de reemplazar la función renal, para ello se somete la sangre del mismo a una filtración mediante el uso de membranas especiales. El agua y los solutos, a excepción de las células y las macromoléculas (proteínas), se dirigen desde la sangre a través de estas membranas de filtración a otro compartimiento donde se encuentra la *solución de diálisis*.

Entre los solutos “filtrados” hay sustancias de bajo PM muy útiles que no deben ser excretadas, por ejemplo la glucosa, es decir no deben abandonar la sangre del paciente. Otras, también pequeñas, como la urea, sí deben ser eliminadas, por lo tanto la “membrana” que se interpone entre la sangre del paciente y la denominada solución de diálisis también debe permitir la difusión de solutos.

Si sólo hubiera filtración “toda” la glucosa y la urea de la sangre del paciente se “perdería”. Para que esto no ocurra, ya que la primera debe ser recuperada y la segunda eliminada, la solución de diálisis se recambia constantemente, por lo tanto a pesar de recibir glucosa y urea (desde la sangre, por “filtración”) sus concentraciones no aumentan en la solución de diálisis, pues inmediatamente esa solución es reemplazada por otra. Esta solución de diálisis de reemplazo no tiene urea pero si tiene glucosa, a la concentración que se desea “mantener” en la sangre, de esta forma se logra por difusión, recuperar la glucosa perdida por filtración pero no la urea. Así, después de un tiempo de diálisis, la sangre del paciente pierde por filtración todas las partículas pequeñas como la urea pero “recupera” por difusión las sustancias útiles como la glucosa.

En síntesis, luego de un tiempo de “diálisis” es posible, mediante la “composición” de la solución de diálisis, eliminar las sustancias nocivas de la sangre sin pérdida de las sustancias vitales, pues “todas” se pierden por filtración pero las vitales se recuperan por difusión.

Barrera de Filtración Glomerular: su Estructura Histológica y Anatómica

En la Barrera de Filtración Glomerular (BFG) se pueden reconocer tres componentes (fig. 19)

- 1) Endotelio capilar fenestrado
- 2) Membrana Basal Glomerular (MBG)
- 3) Podocitos (hoja visceral de la Cápsula de Bowman)

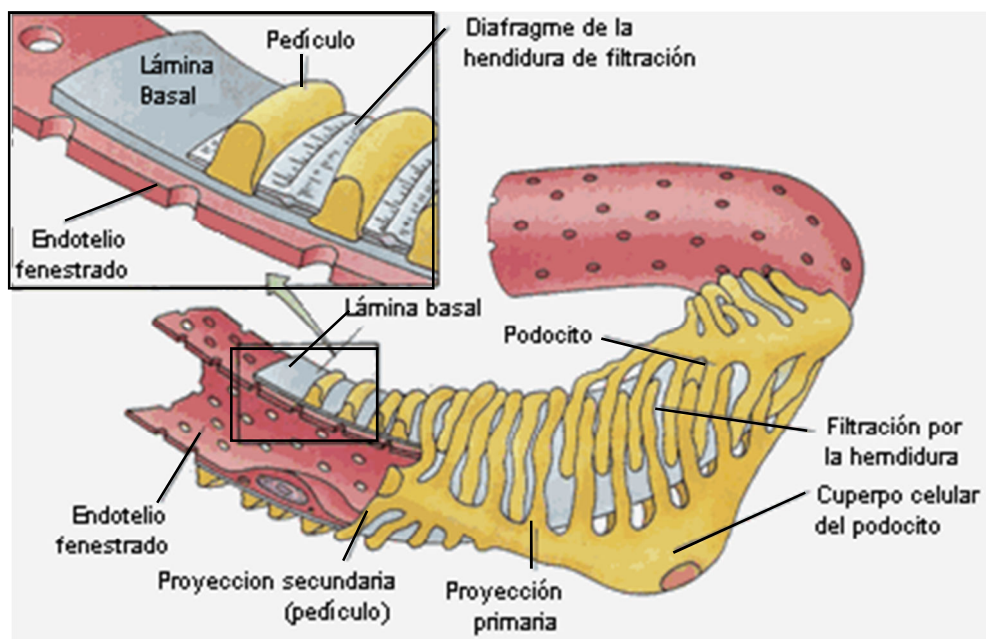


Figura 19: Componentes de la barrera de filtración glomerular (BFG).

1) Endotelio Capilar Fenestrado

El endotelio de los capilares fenestrados es muy delgado. Estas fenestraciones, ventanas o poros abiertos son abundantes y miden entre 70 y 100 nm de diámetro y de contornos irregulares.

Los poros abiertos permiten el filtrado de agua, iones como sodio, cloro, potasio, calcio, etc., sales como bicarbonatos y fosfatos, sustancias como urea, proteínas pequeñas, aminoácidos, vitaminas, polipéptidos y monosacáridos, entre otras.

Además las células endoteliales de los capilares fenestrados se encuentran cubiertas por heparán sulfato que es un proteoglucano de carga negativa que impide la filtración de proteínas aniónicas.

En resumen el endotelio capilar está perforado por poros o fenestraciones que permiten la separación mecánica de elementos de la sangre, constituyendo una barrera molecular capaz de permitir el paso de agua, pequeñas moléculas de solutos y de iones.

2) Membrana Basal Glomerular (MBG)

La Membrana Basal Glomerular (MBG) resulta ser el sitio común de apoyo o asiento del endotelio capilar (fig. 19) y los podocitos (hoja visceral de la cápsula de Bowman). Membrana que resulta de la fusión de las láminas basales de las células endoteliales de los capilares glomerulares y los podocitos (epitelio visceral de la cápsula de Bowman). Estas células del endotelio capilar y del epitelio visceral son las encargadas de sintetizar los componentes de esta membrana, renovándola en forma periódica.

Se trata de una lámina gruesa, fácilmente observable con la tinción de PAS y representa el componente principal de la Barrera de Filtración Glomerular (BFG).

Entre los componentes más importantes de esta lámina se pueden

mencionar: las fibrillas de colágeno tipo IV, el heparán sulfato y las glucoproteínas denominadas laminina y fibronectina.

- Fibrillas de colágeno tipo IV: conforman una especie de malla o red que provee sostén y confieren integridad estructural a la lámina basal.
- Heparán sulfato: son cadenas de disacáridos con carga eléctrica negativa que repelen sustancias de igual carga como las proteínas aniónicas. Regulan el paso de iones y fijan moléculas de agua.
- Laminina y Fibronectina: son glucoproteínas que participan en las uniones extracelulares, interactuando con el colágeno tipo IV y el heparán sulfato. En consecuencia, unen la lámina basal con el tejido conectivo subyacente (fibronectina) y con las células endoteliales (laminina).

Las alteraciones de esta BFG conduce a la presencia de proteinuria; por ejemplo en la inflamación del glomérulo (glomerulonefritis).

Los podocitos constituyen la hoja visceral o interna de la cápsula de Bowman. Son células epiteliales que sufrieron transformaciones a lo largo de su desarrollo adquiriendo características peculiares. Una vez diferenciados no pueden dividirse y tampoco pueden ser reemplazados si mueren por alguna lesión. En ellos están muy desarrolladas organelas como: aparato de Golgi, mitocondrias lisosoma, REL y RER, lo que habla de células muy activas metabólicamente, ya que los podocitos son los encargados de sintetizar la MBG y los componentes de los poros de filtración.

Los podocitos son células estrelladas, cuyo cuerpo no contacta con la lámina basal ya que un pequeño espacio lo separa de ella. Del cuerpo celular se extienden prolongaciones citoplasmáticas, que a modo de brazos, envuelven a los capilares glomerulares. A diferencia del cuerpo estas prolongaciones si se apoyan en la MBG. Fig. 19.

Componentes de la BFG

Se diferencian tres tipos de prolongaciones citoplasmáticas:

- Primarias: son las más gruesas, se originan del cuerpo celular y abrazan a los capilares glomerulares.
- Secundarias: surgen de las anteriores y son más delgadas.
- Terciarias: nacen de las prolongaciones secundarias y son más finas que ellas. Reciben la denominación de pedicelos, pies o pedículos.

Un podocito y prolongaciones primarias, secundarias y terciarias se muestran en la figura 20 que se encuentra a continuación.

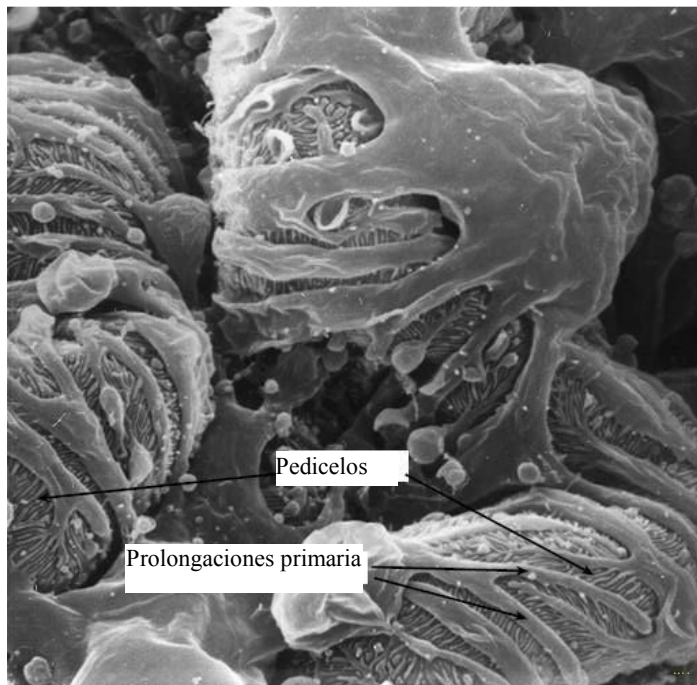


Figura 20: Microfotografía electrónica de los podocitos.

Los pies de los podocitos se interdigitan entre sí o con los pies de podocitos contiguos, sin que se produzca una unión entre ellos. De esta manera, quedan entre ambos pies pequeños espacios de 20-30 nm denominados hendidura o ranura de filtración. A través de estas hendiduras circula o atraviesa el filtrado del plasma vascular glomerular alcanzando la luz de la Cápsula de Bowman o espacio de filtración.

Estas hendiduras de filtración se encuentran cerradas por una lámina extracelular que se extiende de un borde al otro de la misma, comportándose como un **diafragma**, al que se la denomina, membrana de

la ranura de filtración. Esta membrana mide 6 nm de espesor, es porosa y asegura la integridad morfológica del podocito. Estos diafragmas son estructuras proteicas en las que se diferencian dos proteínas: **nefrina y cadherina**, las que relacionan los pedicelos entre sí (Fig. 21). Se atribuye a la proteína cadherina el atributo de actuar como nexos entre la actina del citoesqueleto del podocito y la nefrina del diafragma. Resumiendo, la nefrina y la cadherina componen un diafragma que estaría controlado por el citoesqueleto de los pedicelos. El tamaño y permeabilidad de estas ranuras estaría regulado por los miofilamentos de actina que se encuentran presentes en los pedicelos. Sobre la superficie del diafragma y de las prolongaciones citoplasmáticas se encuentran proteoglucanos que le confieren cargas negativas. El principal proteoglucano es la sialoglucoproteína “podocalixina”. Este glucocáliz influye sobre las propiedades de filtración de la ranura de filtración.

Como ejemplo del rol que juegan estas cargas negativas sobre la selectividad de la filtración glomerular, podríamos citar el relacionado con la albúmina, un importante macro-anión plasmático, cuyo radio molecular es de 7nm y por ello podría ser filtrado. Su restricción a este proceso es debido a que es repelida por la carga eléctrica negativa de la pared del capilar glomerular. Recordemos que dicha carga está dada por la podocalixina del endotelio y del podocito, y por el heparán sulfato ubicado en la membrana basal glomerular.

La nefrina, localizada particularmente en la superficie del podocito cumple un rol importante en la filtración glomerular. Su ausencia se asocia al síndrome nefrótico y su alteración juega un papel importante en la patogénesis de algunas enfermedades glomerulares.

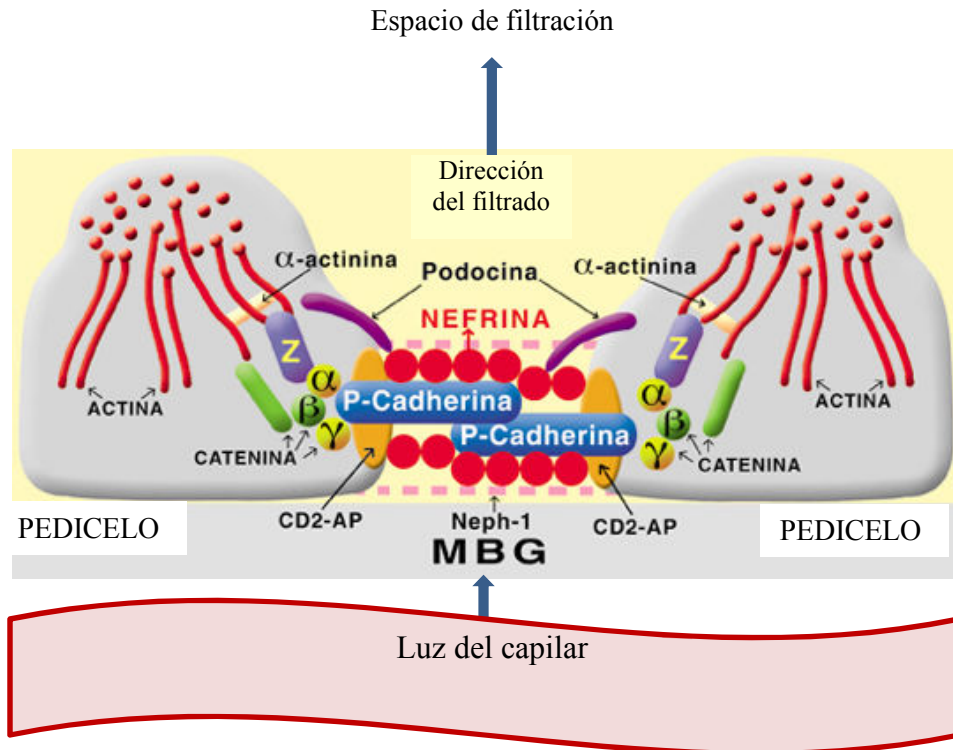


Figura 21: Representación de la relación de las proteínas que componen el diafragma de filtración enlazadas como un cierre relámpago y su conexión con la α actina. Esquema realizado sobre la base de lo propuesto por Ross 6^{ta} Edición (2012).

La podocina es una proteína integral de la membrana del podocito, que fija las proteínas de transmembrana nefrina y cadherina a la actina del citoesqueleto de los pedicelos, estabilizando las interacciones entre proteínas diafragmáticas y las del podocito.

A modo de síntesis y gráficamente observamos (fig. 22) la ubicación de las tres componentes de la membrana de filtración: el endotelio con fenestraciones (**F**), la membrana basal glomerular (**MBG**) y el epitelio visceral, formado por los podocitos (**P**) que dejan ver el diafragma (**D**) entre los pedicelos.

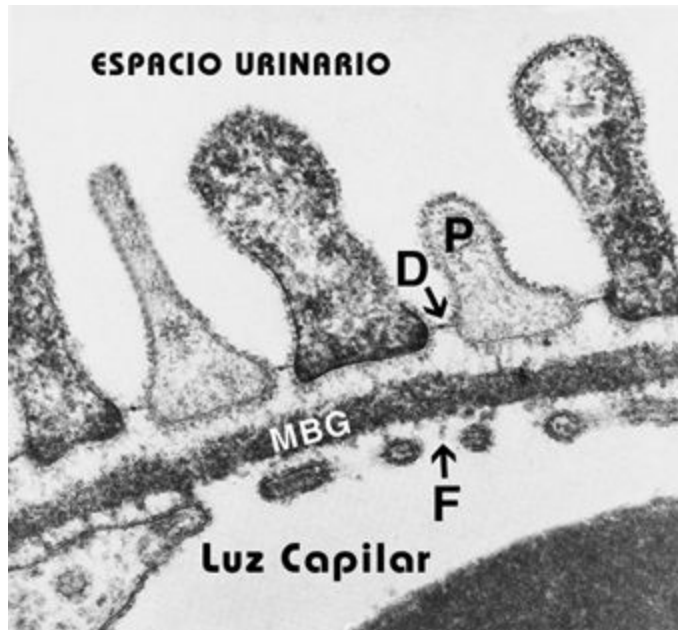


Fig. 22: Microfotografía de la membrana de filtración.

Formación del Filtrado Glomerular

Ya describimos los aspectos anatomohistológicos de la barrera de filtración, deberíamos considerar ahora otros aspectos que están involucrados en los procesos de formación del filtrado glomerular.

¿Qué camino transitan las moléculas plasmáticas que filtran a través de la barrera de filtración glomerular?

En su paso a través de la BFG las moléculas plasmáticas atraviesan las siguientes estructuras:

- 1- Las fenestraciones de los capilares glomerulares.
- 2- La lámina basal glomerular que posee fibras colágenas (impiden la salida de moléculas muy pesadas) y proteoglucanos polianiónicos (impiden paso de moléculas con carga negativa).
- 3- El diafragma de la hendidura (la nefrina del diafragma impide el paso de sustancia de determinado peso molecular).

Cabe ahora preguntarse ¿cuál/es son las fuerzas impulsoras para que las moléculas filtradas sigan el recorrido que describimos?

Al igual que ocurre en otros capilares del organismo, el FG está determinado por dos factores:

1. La relación entre las presiones hidrostáticas y oncóticas (coloidosmóticas) a través de la membrana capilar, denominadas fuerzas de Starling.
2. El coeficiente de filtración capilar (Kf) que depende de la superficie disponible para el filtrado y de la permeabilidad de la membrana.

Con respecto al primer factor recordemos que los capilares glomerulares forman una barrera frente a las fuerzas que favorecen o impiden la filtración. Las presiones que favorecen el filtrado, es decir el paso de agua y solutos a través de la membrana de filtrado son: la presión hidrostática (PHc) de la sangre dentro del capilar y la presión oncótica dentro de la cápsula de Bowman (POCB). Ésta última es despreciable ya que es escasa la cantidad de proteínas que filtran y que por lo tanto pueden encontrarse en el espacio de la cápsula de Bowman. Mientras que la PHc es más elevada que en el resto de los capilares del organismo debido a su especial cercanía con la aorta y su salida en ángulo recto.

Las fuerzas que se oponen al FG son la presión oncótica en el capilar glomerular (POc) y la presión hidrostática de la Cápsula de Bowman (PHCB). (Fig .23),

De lo antes descrito podemos deducir que la presión efectiva de filtrado (PEF) responderá a la siguiente fórmula:

$$PEF = PHc - (POc + PHCB)$$

En animales como perros y ratas los valores hallados de las presiones involucradas en la PEF son las siguientes:

$$PEF = 55 \text{ mmHg} - (30 \text{ mmHg} + 15 \text{ mmHg})$$

$$PEF = 10 \text{ mmHg}$$

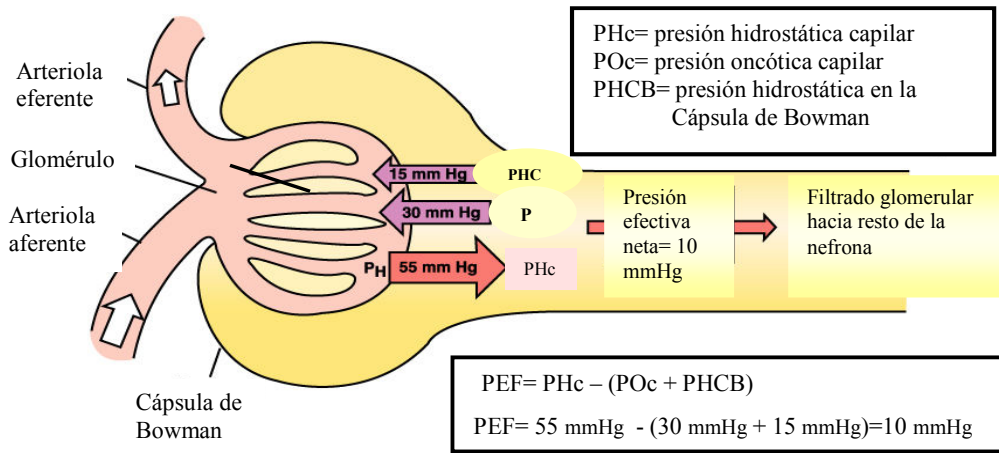


Figura 23: Esquema que representa las fuerzas que intervienen en la formación del FG. Las flechas indican la dirección y la magnitud aproximada de la presión hidrostática y coloidosmótica que generan el filtrado plasmático.

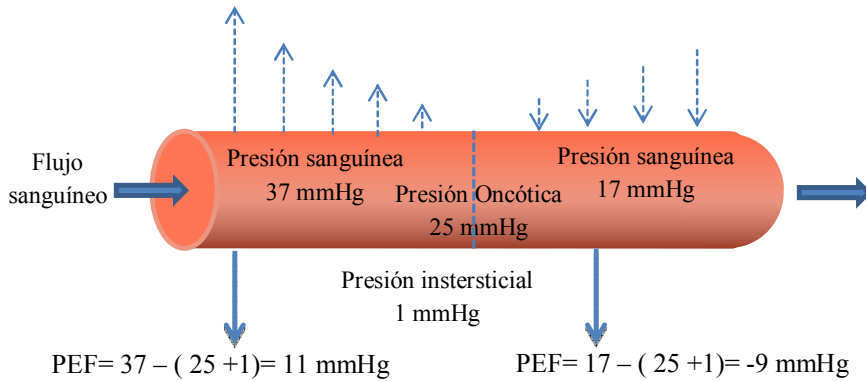
Cuando la sangre atraviesa el capilar glomerular se filtra gran cantidad de los compuestos plasmáticos, mientras que las proteínas no lo hacen, por lo tanto la POC aumenta a medida que la sangre avanza por el capilar. Por el contrario la salida de agua hace que disminuya PHc a lo largo del capilar, determinando que al final de éste la PEF sea mínima. A diferencia de lo que ocurre en los capilares sistémicos donde la caída de la PEF es máxima, permitiendo que en la rampa venosa se inviertan las relaciones de fuerzas logrando que ingrese agua desde el intersticio al capilar venoso (Fig. 24). Esta diferencia se debe fundamentalmente a que el capilar glomerular finaliza en una arteriola, conservando en parte la resistencia vascular y la presión hidrostática, mientras que el capilar sistémico finaliza en una vénula, la que ejerce menor resistencia y permite una mayor caída de la presión hidrostática.

Las modificaciones en la PHc en la cápsula de Bowsman generan cambios directamente proporcionales en la PFG. El organismo trata de mantener constante la PFG o Velocidad de Filtrado Glomerular (VFG), a pesar de los cambios en la presión sanguínea sistémica y/o en el flujo sanguíneo renal. Mantener constante la PFG es muy importante para mantener la

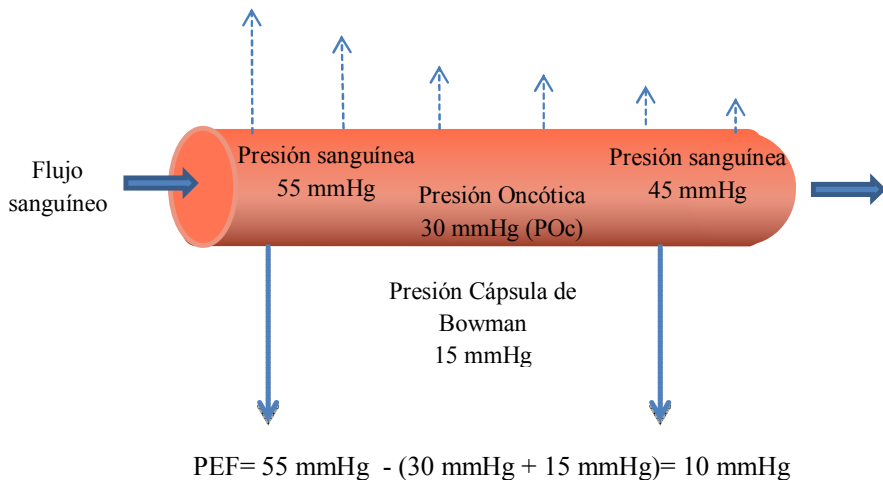
capacidad de limpieza de desechos del plasma y la integridad de los capilares glomerulares

El otro factor que interviene en la tasa de filtrado glomerular es el coeficiente de filtración glomerular (Kf,) el que está determinado por la permeabilidad selectiva de la membrana de filtrado y por su superficie. Esto lo podríamos resumir en la siguiente ecuación: $K_f = \text{permeabilidad} \times \text{superficie de filtrado}$

Capilar sistémico



Capilar glomerular



(Este valor corresponde al promedio de la PEF a lo largo del capilar glomerular)

Figura 24: Representación esquemática de los gradientes de presión a través de un capilar en músculo estriado y de un capilar glomerular. Las flechas de líneas discontinuas indican la dirección y la magnitud aproximada del movimiento de líquido. En el capilar sistémico hay salida de líquido en la primera porción del mismo, mientras que en la última ingresa líquido desde el intersticio al capilar. Considerando la diferencia de presiones con que sale agua respecto con la que regresa (+2mmHg) queda un excedente de agua en el intersticio que es recogida por el sistema linfático. A diferencia de esto, a todo lo largo del capilar glomerular se produce salida de líquido hacia la cápsula de Bowman que no regresa al capilar y es transportado hacia los túbulos uriníferos.

Los cambios en la PHc glomerular son la principal forma de regular fisiológicamente el FG. Los aumentos en la PHc incrementan el FG, mientras que las reducciones de la PHc lo reducen.

El otro factor que interviene en la tasa de filtrado glomerular es el coeficiente de ultrafiltrado glomerular (Kf), el que está determinado por la permeabilidad selectiva de la membrana de filtrado y por su superficie. Esto lo podríamos resumir en la siguiente ecuación:

$Kf =$ permeabilidad x superficie de filtrado

Refiriéndonos a la permeabilidad de la pared del capilar recordemos que es muy porosa y deja pasar gran cantidad de solutos, sin embargo es selectiva para la filtración de algunas moléculas. Esta selectividad está relacionada con las características del soluto.

¿De qué depende que una molécula determinada atraviese la barrera de filtración glomerular?

Depende: Del tamaño, la forma y la carga de la molécula.

Tamaño: todas aquellas partículas de hasta 4 nm filtran libremente, mientras que las sustancias con más de 8 nm no filtran.

Forma: las proteínas alargadas pasan más fácilmente que las globulares.

Carga: las albúminas que tienen un tamaño de 7 nm tendrían que filtrar en parte, pero no lo hacen porque las moléculas con cargas negativas son fuertemente rechazadas por los proteoglicanos que forman parte de la membrana de filtrado. Otro ejemplo a tener en cuenta con respecto a la carga de la molécula es el de la albúmina relacionada con la hemoglobina. Ambas moléculas proteicas son de PM y forma globular semejantes, sin embargo la albúmina no filtra mientras que si lo hace la hemoglobina, debiéndose esto sólo a las cargas negativas de la albúmina, ya que la Hb se encuentra generalmente conjugada con protones o potasio.

En síntesis las moléculas con cargas negativas tienen más dificultad de filtrarse, menos dificultad tendrían las neutras, y las moléculas con carga positiva lo harían con mayor facilidad.

La importancia de la carga eléctrica de la barrera se pone de manifiesto en patologías tales como las nefritis (inflamación del nefrón) que se asocian a la disminución de la electronegatividad de dicha barrera, ocasionando por ello la pérdida de albúmina por orina (proteinuria).

Refiriéndonos ahora a la superficie de filtrado que depende directamente del tamaño del lecho capilar, podríamos decir que un aumento del mismo aumenta el FG y su disminución lo reduce. La forma de modificar el lecho capilar y consecuentemente el Kf es a través de la actividad de las células mensangiales. Estas células se encuentran en el intersticio entre las células endoteliales del glomérulo a las que le sirven de sostén, también fagocitan proteínas y desechos que se acumulan durante la filtración. Además se han descrito en ellas receptores para angiotensina II y el péptido natriurético auricular. Tienen la capacidad de contraerse, cuando lo hacen retraen el lecho capilar, disminuyendo la superficie de filtración. (Fig. 25)

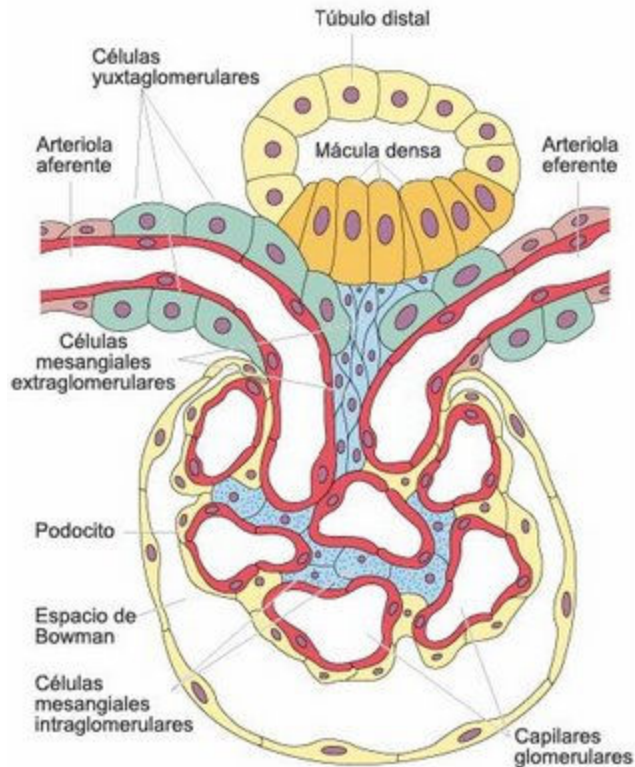


Fig 25: Representación esquemática del glomérulo, donde se observan las células mesangiales intra y extraglomerulares de color celeste, las primeras referidas a la modificación del área de filtrado y las extraglomerulares al aparato yuxtaglomerular. Esquema extraído de: emecolombia.foroactivo.com

No obstante parece que la reducción del lecho capilar no constituye un mecanismo de regulación importante día a día del FG. Sin embargo en algunas enfermedades que reducen gradualmente el lecho capilar tales como la hipertensión grave y la diabetes *Mellitus* conducen finalmente al daño grave de los capilares perdiendo la función de filtración glomerular con graves consecuencias en la salud.

Nos podríamos preguntar ahora ¿hacia dónde es vertido o volcado el líquido que se generó del plasma que se filtró a través de la barrera de filtración?.

El líquido del plasma filtrado es vertido hacia un espacio delimitado por las dos hojas de la cápsula de Bowman, denominado espacio de filtración

o urinario (Fig 25). Este espacio se continúa con la luz del TCP.

¿Cuánto del plasma que pasa por el riñón se filtra?

El índice entre el FG y el flujo plasmático renal (FPR), es lo que llamamos fracción de filtración (FF), cuyo valor es de alrededor de 0.20, es decir que el 20 % del plasma que pasa por minuto por los riñones se filtra.

Si tomamos como ejemplo a un perro adulto de 70 kg de peso, tenemos que el FPR es de alrededor de 600 ml/min, es decir 864 l/día y si se filtra aproximadamente el 20 % del plasma que fluye a través del riñón, el valor del FG sería aproximadamente de 125 ml/min, o sea 180 l/día. De estos 180 l/día de filtrado sólo se elimina aproximadamente el 1 %. Figura 26

Podemos calcular la fracción de filtración (FF) de la siguiente manera:

$$FF = \text{FG} / \text{Flujo plasmático renal} = 125 / 600 = 0.2$$

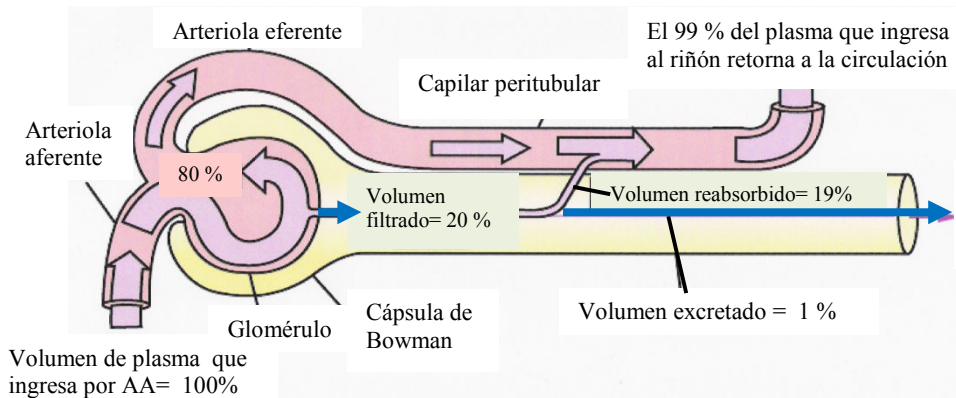


Figura 26: Esquema del destino del FG y la FF, donde las flechas de color azul indican la FF y su destino.

Habiendo analizado los factores responsables del FG podemos referirnos ahora a la regulación fisiológica del FG. Recordando lo expuesto en párrafos anteriores, los cambios en la PHc glomerular es la principal forma de regular fisiológicamente el FG. Además, como la PHc glomerular depende del flujo sanguíneo renal, la regulación de dicho flujo implica la regulación del FG.

Regulación del FG y Del Flujo Sanguíneo Renal

El organismo desencadena diferentes mecanismos reguladores para tratar de mantener constante el FG. La importancia de mantener constante el FG, se debe a que este garantiza la eliminación de diferentes desechos metabólicos.

A pesar de las variaciones de la presión arterial sistémica, que afecta la PHc y por lo tanto al FG, éste se mantiene en niveles relativamente constantes debido a la regulación fisiológica del mismo. Este control incluye mecanismos intrínsecos (autoregulación) y extrínsecos. Dentro del control intrínseco los mecanismos involucrados son: el **reflejo miógeno** y el **balance túbuloglomerular**. La regulación extrínseca involucra fundamentalmente al **Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona** y al **sistema nervioso simpático**.

Entre los determinantes del FG tenemos la PEF y el Kf. Teóricamente el aumento del Kf aumenta el FG, mientras un Kf disminuido, lo disminuye. Sin embargo los cambios en el Kf es un mecanismo poco importante fisiológicamente para la regulación del FG. Los factores que son determinantes del FG, que sufren más variaciones y que están sujetos a regulación fisiológica son: la presión hidrostática glomerular y en menor medida la presión coloidosmótica capilar.

Mecanismos Intrínsecos o de Autorregulación

Los mecanismos de autorregulación son potencialmente capaces de impedir los cambios del FG, y por lo tanto de la excreción renal de agua y solutos, que ocurrirían por modificaciones fisiológicas de la presión sanguínea sistémica. Normalmente el volumen del FG en un animal de 70 Kg de peso corporal es de 180 litros/día, de los cuales se reabsorbe alrededor de 178.5 l/día, quedando solo 1.5 l/día de líquido formando la orina. Si no hubiera autorregulación, pequeñas variaciones de la presión sanguínea, por ejemplo de 100 a 125 mmHg, aumentaría la PHc, produciendo un incremento del 20 % del FG, lo que representa 45 l/día más de FG. Si la reabsorción tubular se mantuviera, el volumen de orina excretado sería 30 veces superior, lo que haría imposible mantener los volúmenes líquidos corporales.

Respuesta miógena

Ante un incremento de la presión arterial sistémica, que aumenta la tensión en la arteriola aferente, se genera en ella una **respuesta miógena**, que consiste en la inmediata constricción de la misma, esto disminuye el flujo sanguíneo, se normaliza la PHc y con ello se mantiene el volumen de filtrado glomerular. Lo opuesto ocurre si la presión arterial disminuye, la arteriola aferente se vasodilata, el flujo sanguíneo aumenta, y el FG se mantiene. Esta respuesta se debería al estiramiento de las fibras musculares lisas de la pared arteriolar por acción mecánica del flujo sanguíneo. A mayor estiramiento (aumento de la presión sistémica) mayor movimiento de calcio intracelular y por lo tanto mayor contracción del músculo liso arteriolar (vasoconstricción).

Además de esta respuesta miógena, el segundo mecanismo de regulación intrínseco es el denominado **balance túbuloglomerular** en el que está involucrado el Complejo Yuxtaglomerular.

Es necesario realizar una descripción de esta importante estructura relacionada con el corpúsculo renal y su participación en la regulación de la presión arterial (fig. 25).

Complejo Yuxtaglomerular

El complejo yuxtaglomerular está constituido por la *mácula densa*, las *células yuxtaglomerulares* y el *mesangio extraglomerular*. Fig 25

Mácula densa

La mácula densa pertenece a la nefrona ya que es parte del TCD, el que pasa entre las arteriolas aferente y eferente del corpúsculo renal. En el lugar que este segmento toma contacto con la pared de las arteriolas, el epitelio cúbico simple del túbulo se transforma en células cilíndricas altas, más angostas. Ello hace que sus núcleos estén más juntos, lo cual le confiere a la mácula el tono denso (por oscuro) a que alude su nombre.

La cara apical de las células posee abundantes microvellosidades y un

cilio solitario. Las mitocondrias se distribuyen por todo el citoplasma. El complejo de Golgi se localiza entre el núcleo y la base celular, lo cual marca otra diferencia en relación con las demás células de la nefrona. Llamativamente, de la base de las células nacen varias prolongaciones citoplasmáticas que toman contacto con las células yuxtaglomerulares.

La función de la mácula densa es la de monitorear la composición del líquido tubular e inducir mediante señales la actividad del complejo yuxtaglomerular y de la arteriola aferente (vasoconstricción) en respuesta a las características de dicho filtrado.

Células Yuxtaglomerulares

Las células yuxtaglomerulares se hallan en el tramo de la arteriola aferente contiguo al corpúsculo renal, existen evidencias de su presencia en la arteriola eferente, aunque en mucho menor cantidad. Las mismas son células musculares lisas de la arteriola modificadas, de las cuales se diferencian porque tienen un núcleo esférico y un citoesqueleto incapaz de contraerse. Además, poseen un sistema de endomembranas muy desarrollado, que genera abundantes gránulos de secreción. Estos gránulos contienen una proteasa llamada *renina*, que al volcarse en la sangre transforma al *angiotensinógeno* -un oligopéptido del plasma sanguíneo que se produce en el hígado- en *angiotensina I*. Cuando la angiotensina I pasa por los vasos, especialmente los de los pulmones, una enzima presente en sus células endoteliales, llamada *enzima convertidora de la angiotensina* o *ECA* (en inglés, ACE), la transforma en *angiotensina II*.

La liberación de la renina desde las células yuxtaglomerulares se secreta en respuesta a señales procedentes de la mácula densa y a otros estímulos independientes de ella que serán analizados posteriormente.

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor, de modo que incrementa la presión arterial. Además, estimula a las células de la zona glomerular de la glándula suprarrenal a que liberen *aldosterona*, hormona que aumenta la reabsorción de Na⁺ y Cl⁻ desde el TCD, facilitando la reabsorción de agua y con ello aumentando el volumen sanguíneo e incrementando aún más la presión arterial.

Mesangio extraglomerular

El mesangio extraglomerular se continúa con el mesangio intraglomerular y ocupa el espacio entre la mácula densa y las arteriolas aferente y eferente.

Sus células poseen un núcleo pálido, son poliédricas y se conectan entre sí y con las células yuxtaglomerulares mediante uniones comunicantes. A través de sus uniones comunicantes desempeñaría un papel integrador de un sistema diseñado para regular el diámetro de la arteriola aferente y por ende, el flujo sanguíneo del glomérulo renal y el volumen de plasma que filtra.

Balance túbulo-glomerular

Retomando ahora la autorregulación o regulación intrínseca del FG, de la cual describimos la respuesta miógena, cabe ahora detallar el segundo mecanismo de autorregulación: el **balance túbulo-glomerular** (fig. 27).

Las células de la mácula densa son sensibles a los cambios de volumen del filtrado que circula en el túbulo contorneado distal (TCD) y del contenido de cloruro de sodio en el mismo. Cuando ocurre una disminución del FG, se puede retrasar el paso del líquido por el Asa de Henle, lo que produce un incremento en la reabsorción de sodio y cloro en las mismas y disminuye la oferta de estos iones al TCD. Por otro lado, si por alguna razón se incrementa el FG puede aumentar el NaCl y ser captado por la mácula densa. Estos cambios en el contenido de NaCl desencadenan a través de la señal emitida por la mácula densa, una disminución o incremento de la resistencia en la arteriola aferente según el caso. Esta respuesta vascular aumenta o decrece el flujo sanguíneo glomerular y por ende la PHc, favoreciendo de esta forma la normalización del FG. Este mecanismo se conoce como **balance túbulo-glomerular**.

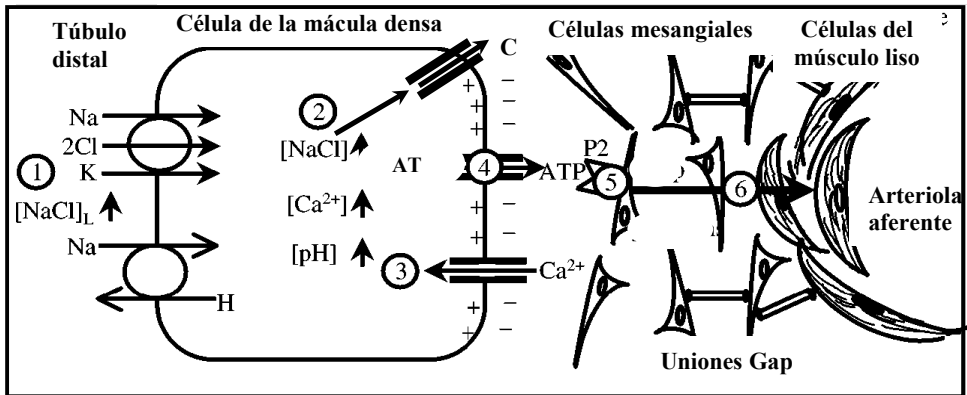


Figura 27: Mecanismo de autorregulación túbulo-glomerular mediado por la mácula densa. En la fig se muestra el mecanismo propuesto por el cual la mácula densa es responsable del balance túbulo glomerular. (extraído de Macula densa cell signaling, PD Bel, et al, 2003)

Podríamos considerar a las células de la mácula densa como verdaderos sensores que detectan cambios de NaCl en el fluido tubular distal y transmiten estas señales al músculo liso de la arteriola aferente glomerular.

Como se muestra en la figura 27, un aumento del NaCl en el TCD produciría los siguientes acontecimientos, según lo propuesto por Bell y col. (2003):

1. El cloruro de sodio es transportado dentro de las células de la macula densa a través de un cotransporte $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$ en la membrana apical de la célula tubular.
2. Este transporte provoca un aumento del NaCl intracelular. El Cl^- sale luego de la célula a través de canales en la membrana basolateral. Este movimiento iónico produce la despolarización de la membrana.
3. Se produce luego el ingreso de Ca^{++} con elevación intracelular del mismo. Además se observa un aumento del pH debido a la activación de un contratransporte Na^+/H^+ en la membrana apical que disminuye los protones intracelulares.

4. Estos cambios intracelulares provocan la liberación de ATP por las células de la mácula densa, que sale a través de canales denominados maxi-anión, ubicados en la membrana basolateral.
5. El ATP activa receptores purinérgicos (P2) en las células mesangiales, causando despolarización e incremento de Ca^{++} en estas células.
6. Esta despolarización es transmitida a través de las uniones Gap de las células mesangiales con las del músculo liso de la arteriola aferente. En respuesta a este potencial de acción se produce una vasoconstricción de la arteriola aferente, la disminución del flujo sanguíneo glomerular y consecuentemente la del FG, con ello disminuye el NaCl en la luz del TCD, que inició este mecanismo.

En el caso de producirse una caída del FG y por ende de la cantidad de NaCl en el TCD, la absorción NaCl decae, se produce menos ATP y la arteriola aferente se relaja. De esta manera se incrementa el flujo sanguíneo y consecuentemente el FG. Este es el primer efecto de la disminución del NaCl en la mácula densa. En segundo lugar las células de la mácula densa también provocan la liberación de renina por las células yuxtglomerulares, estimulando así el sistema extrínseco de regulación del FG conocido como sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. La Ang II ejerce un efecto vasoconstrictor sobre la arteriola eferente que aumenta la PHc aumentando el FG, ambos mecanismos de control del FG mediados por la mácula densa se resumen en la figura 28.

El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona posee otros efectos renales y extrarrenales, que al involucrar otros sistemas, constituyen mecanismos extrínsecos de regulación del FG que se explicarán a continuación.

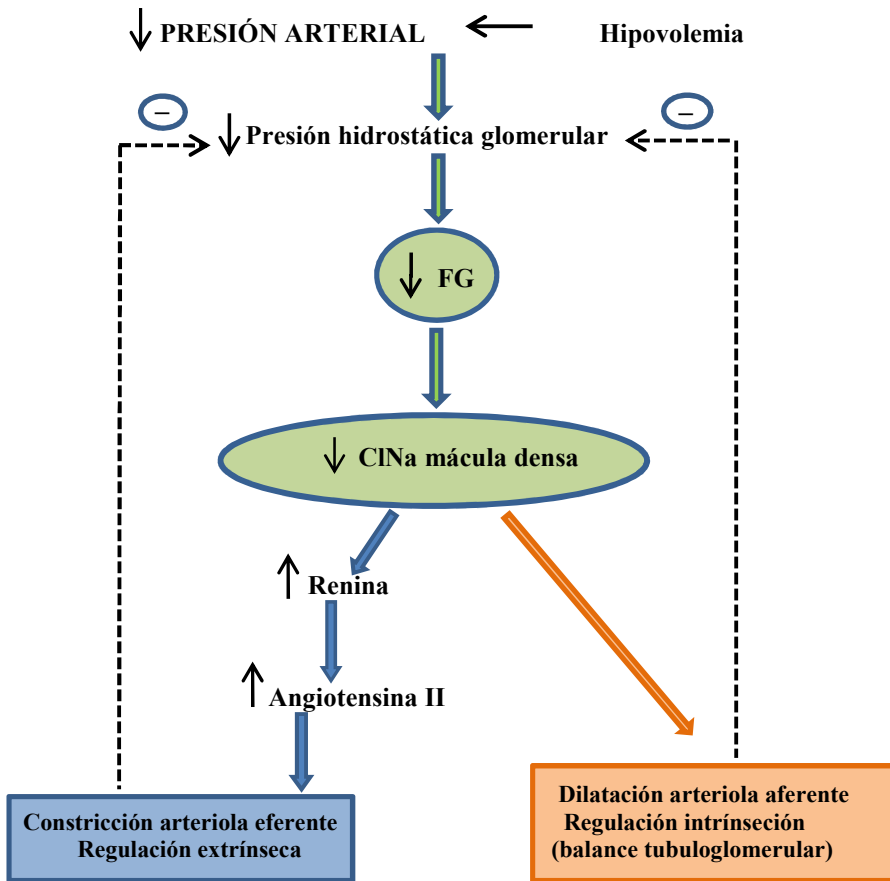


Figura 28: Regulación del FG a través de los mecanismos en los que participa la mácula densa.

Mecanismos Extrínsecos de Regulación

Como dijimos previamente en esta regulación incluimos al **sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**. La liberación de Renina es estimulada por las señales enviadas desde la mácula densa, pero además existen otros potentes estímulos tales como: la caída de la presión arterial a nivel de la arteriola aferente renal y la estimulación de los nervios simpáticos renales vía receptores beta 2. Estos nervios simpáticos se

activan ante una caída de la volemia y por ende de la presión arterial. (Fig 29).

La caída de la presión sanguínea renal, que conduce a la disminución del FG, puede deberse a una disminución de la volemia (hipovolemia) como dijimos en el párrafo anterior. Esto provoca la caída del flujo sanguíneo renal (FSR) y de la presión sanguínea renal (PS). (Fig 29: flechas negras).

Recordando lo expresado en párrafos anteriores, la renina ejerce un efecto enzimático sobre el angiotensinógeno circulante de origen fundamentalmente hepático, transformándolo en Angiotensina I (Ang I), que a su paso por el pulmón y a través de la enzima conversora presente fundamentalmente en este órgano, se transforma en Angiotensina II (Ang II). Ang II posee un efecto directo sobre la arteriola eferente, la que se contrae, produciéndose un aumento de la PHc y con esto se logra mantener la tasa de FG, (fig. 28).

La Ang II si bien actúa a nivel del glómerulo para corregir el FG, tiene muchos efectos sistémicos que afectan la función renal y extra-renal que incluimos dentro de la regulación extrínseca del FG.

Ang II, además de producir vasoconstricción de la arteriola eferente produce vasoconstricción sistémica lo que eleva la presión sanguínea sistémica, por ende la renal y corrige la PHc en el glomérulo restableciendo el FG.

Para evitar la disminución del flujo sanguíneo a nivel de la corteza renal por el efecto vasoconstrictor que posee Ang II, esta hormona estimula la liberación de sustancias vasodilatadoras tales como prostaglandinas E2 y I2, las que actúan como moduladoras del efecto vasoconstrictor de Ang II a nivel renal. Estas prostaglandinas actuarían a través del ON (óxido nítrico) que es un conocido vasodilatador de origen fundamentalmente endotelial. De esta manera se mantiene el flujo sanguíneo renal y la presión intrarenal.

Otro efecto de Ang II es la estimulación de la secreción de Aldosterona, hormona de la corteza adrenal que favorece la reabsorción de sodio y consecuentemente de agua a nivel renal, con lo cual aumenta la volemia y la presión arterial. También Ang II estimula a nivel del sistema nervioso central (hipotálamo) el centro de la sed y la secreción de ADH (hormona antidiurética o vasopresina), mecanismos por los cuales se recupera también el volumen líquido, normalizando la presión arterial sistémica y por ende PHc. El aumento de PHc contribuye al restableciendo del FG.

Mecanismos de Regulación del FG y del Flujo Sanguíneo Renal

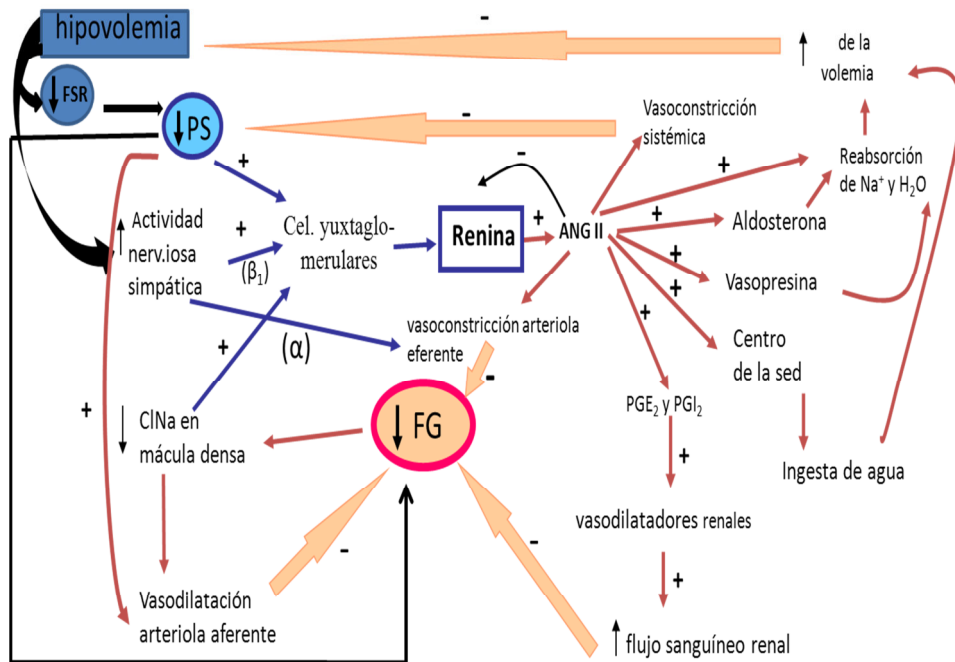


Figura 29: Integración de los mecanismos intrínsecos y extrínsecos de la regulación del FG y el flujo sanguíneo renal.

Cuantificación de la filtración glomerular y flujo plasmático renal

Tanto desde el punto de vista experimental como clínico, la medición del FG es uno de los parámetros más importantes para evaluar la función renal, ya que es el mecanismo por el cual se inicia la formación de la orina. Su determinación se basa en la medición de los valores plasmáticos y urinarios de una sustancia que es eliminada (aclaramiento) del plasma solo a través de la filtración glomerular. Estas sustancias pueden ser exógenas como la Inulina o bien desechos endógenos como la creatinina. Ambas sustancias son eliminadas del organismo solo por filtración glomerular, no son reabsorbidas ni secretadas por los túbulos renales, no

se extravasan y no son metabolizadas. Aunque en el caso de la creatinina se sabe que una mínima cantidad puede ser secretada por los túbulos renales.

Si hacemos un análisis de la figura 30 observamos que si la inulina es sólo filtrada entonces la cantidad excretada es igual a la cantidad filtrada:

$$\text{cantidad filtrada} = \text{cantidad excretada}$$

Por otro lado la cantidad filtrada depende de dos factores: de su concentración plasmática y de la tasa de FG, mientras que la cantidad excretada depende del volumen de orina eliminada por unidad de tiempo y de la concentración de la sustancia en la orina.

Es decir:

$$FG \times [\text{Concentración de Inulina plasmática}] = VO \times [\text{Concentración de Inulina en orina}]$$

$$FG \times [I]_p = VO \times [I]_o$$

Entonces si queremos conocer el FG despejamos este término de la fórmula anterior y decimos que:

$$FG = \frac{VO \times [I]_o}{[I]_p}$$

Si el valor plasmático de inulina es de 1 mg/ml, el volumen de orina es de 1ml/min y el valor urinario de inulina es de 125 mg/ml

Entonces:

$$FG = \frac{1\text{ml/min} \times 125\text{ mg/ml}}{1\text{ mg/ml}} = 125\text{ml/min} = \text{Depuración de 1 mg/ml inulina}$$

FG= 125 ml/min

Es decir que el valor del FG es de 125 ml /min, también podríamos decir que este valor es el volumen de plasma que queda completamente limpio de una sustancia, en este caso de Inulina, por unidad de tiempo a su paso por el riñón, a este valor se denomina clearance, aclaramiento o depuración renal.

Si tomamos una sustancia como la Inulina que solo se filtra, entonces el valor del clearance, aclaramiento o depuración de esa sustancia será igual al FG.

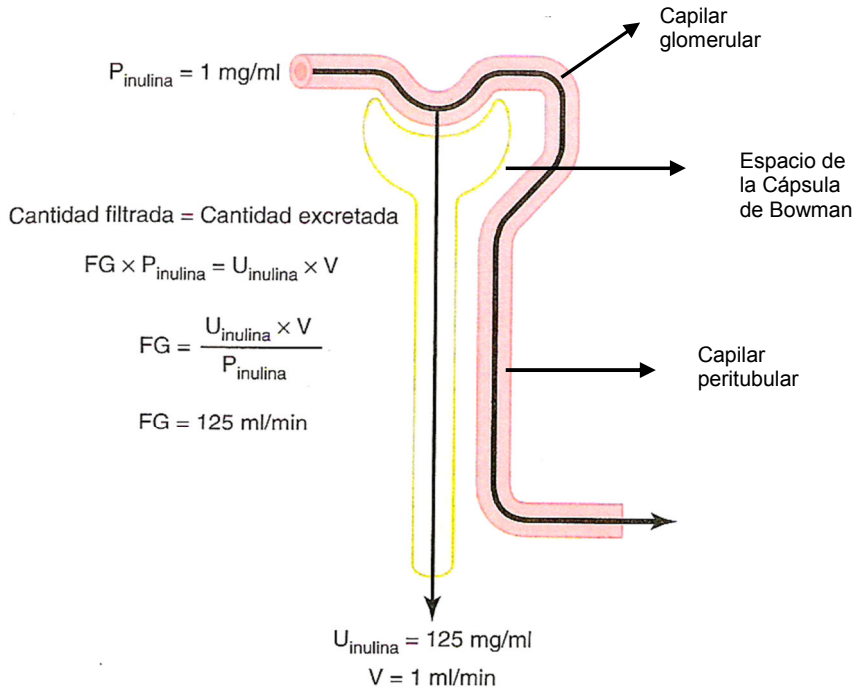


Figura 30: Determinación del filtrado glomerular a partir de la clearance, aclaramiento o depuración de inulina, sustancia que se filtra libremente en el glomérulo y no es reabsorbida ni secretada por los túbulos renales.

Si realizamos estas mismas determinaciones para una sustancia que se filtra y se secreta totalmente en los túbulos, el total del plasma que paso por el riñón, en la unidad de tiempo, quedará limpio de esa sustancia. Entonces estamos en condiciones de decir que el valor del clearance, aclaramiento o depuración de esta sustancia será igual a la cantidad de flujo plasmático renal (FPR) en la unidad de tiempo. La sustancia que cumple con estos requisitos es el ácido para amino hipúrico (PAH), sustancia exógena al organismo.

Si observamos la figura 31 vemos que todo el PAH que penetra vía renal se excreta por orina por filtración y secreción.

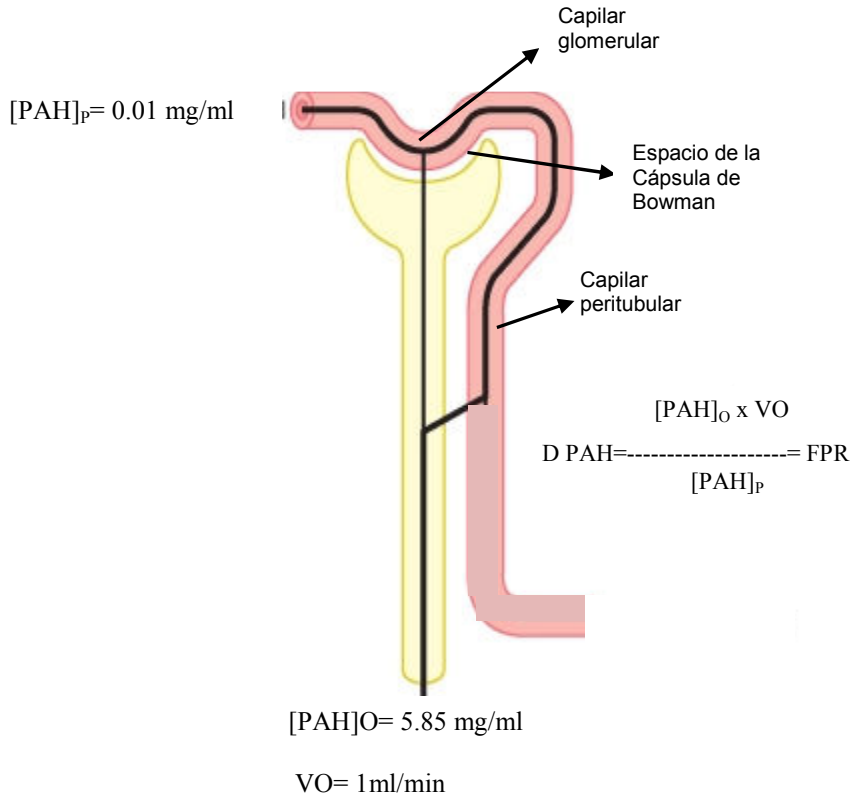


Figura 31: determinación del flujo plasmático renal a partir de la clearance, aclaramiento o depuración de PAH, sustancia que se filtra libremente en el glomérulo y es secretada por los túbulos renales.

Aplicando la fórmula de clearance, aclaramiento o depuración tenemos que:

$$\text{Depuración PAH} = \frac{[\text{PAH}]_o \times \text{VO}}{[\text{PAH}]_p} = \text{FPR}$$

$$\text{Depuración PAH} = \frac{5.85 \text{ mg/ml} \times 1 \text{ ml/min}}{0.01 \text{ mg/ml}} = 585 \text{ ml/min} = \text{FPR}$$

El valor obtenido significa que 585 ml/min de plasma son aclarados o limpiados de PAH por unidad de tiempo. Como el PAH se excreta totalmente por filtración y secreción podemos afirmar que los 585 ml/min de plasma equivalen a la cantidad total de plasma que pasó por el riñón en esa unidad de tiempo. Además si conocemos el hematocrito, que expresa la relación plasma/glóbulos rojos, se puede determinar el flujo sanguíneo renal (FSR). Si el hematocrito tiene un valor de 40, entonces los 585 ml de plasma representan el 60 % del volumen sanguíneo que recibe el riñón en un minuto, por lo tanto:

60 %----- 585 ml/min

100% ----- $X = 585 \times 100 / 60 = 975$ ml/min de sangre

FSR= 975 ml/min

Debemos recordar que para que el riñón realice las funciones excretoras con normalidad necesita del aporte adecuado de sangre. En caso de patologías que manifiestan alteraciones de la excreción renal, el conocer los valores tanto del FPR como del FSR nos permitiría discernir clínicamente, si éstas son afecciones propias del riñón o de origen extrarrenal que comprometan el FSR (hipovolemia, insuficiencia cardíaca, etc).

B. SEGUNDA PARTE.

FUNCIÓN TUBULAR: REABSORCIÓN Y SECRECIÓN

Sistema tubular de la nefrona

Luego de haber analizado las características estructurales y funcionales del corpúsculo renal, queda por describir *El sistema tubular* de la nefrona (Fig. 32). Este sistema se divide en tres sectores, conocidos como:

- Segmento grueso proximal.
- Segmento delgado.
- Segmento grueso distal.

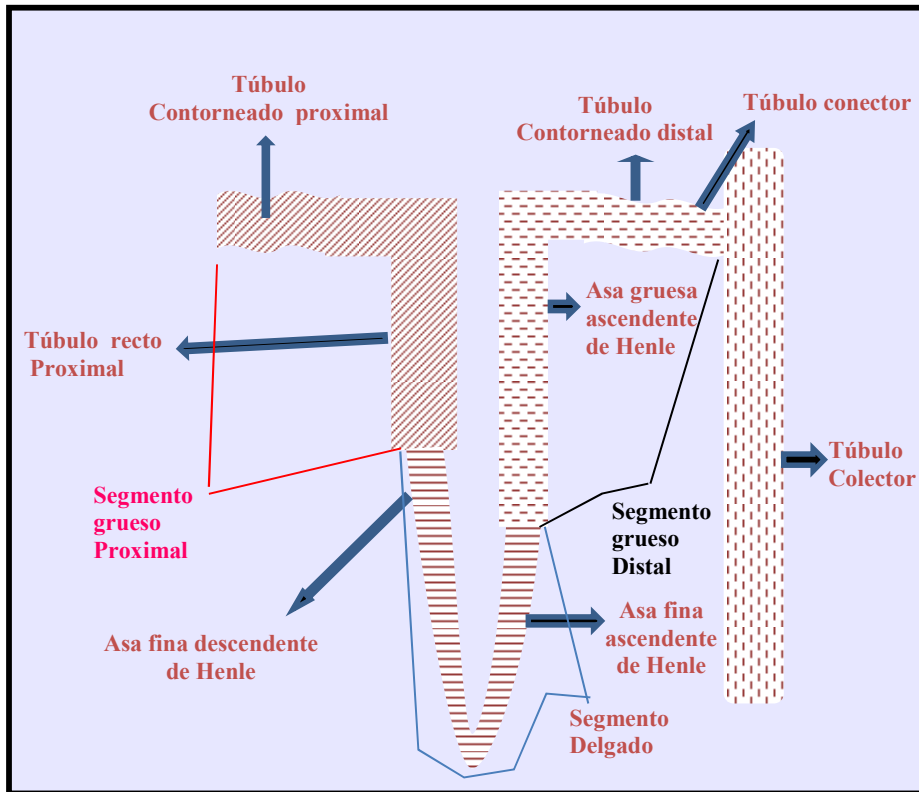


Figura 32: Sistema tubular: se observan los tres sectores del sistema tubular, el segmento grueso proximal, el segmento delgado y el segmento grueso distal.

Mientras el ultra filtrado circula por ellos las células tubulares *reabsorben* la mayor parte del agua y de las sustancias filtradas y *secretan* algunos productos hacia la luz tubular. De este proceso resulta una orina iso o hiposmótica (hipotónica), que adquiere su concentración definitiva cuando circula por los túbulos colectores. Es importante destacar que el sistema tubular, para poder cumplir las amplias e importantes funciones que poseen, está acompañado por un sistema de capilares que se originan a partir de la arteriola eferente, dando lugar a capilares peritubulares o a capilares peritubulares y vasos rectos, según acompañen a los túbulos de nefronas corticales o yuxtaglomerulares, respectivamente.

Los cambios evolutivos fisiológicos comprometidos en el mantenimiento del equilibrio hídrico, se deben a adaptaciones estructurales del sistema tubular de la nefrona tales como: la aparición de un segmento en forma de

orquilla de cabello, el asa de Henle, intercalada entre el TCP y TCD, y en segundo lugar la disposición en forma paralela de las asas de henle, los túbulos colectores y los vasos rectos (estructuras vasculares).

El segmento grueso proximal comienza con un tramo denominado *túbulo contorneado proximal (TCP)*, que nace en el corpúsculo renal y describe un trayecto bastante sinuoso. La tortuosidad del TCP se debe a que es un túbulo largo y que para acomodarse al espacio disponible dentro del riñón debe enrollarse. La longitud de este túbulo es necesaria desde un punto de vista funcional ya que en él se reabsorbe aproximadamente el 70 % del filtrado glomerular. Recordemos que grandes volúmenes de plasma son filtrados diariamente para poder, de esta forma, eliminar los desechos metabólicos y otras sustancias endógenas y exógenas. De no mediar la reabsorción en el TCP se perderían grandes volúmenes líquidos e importante cantidad de solutos (glucosa, aminoácidos, etc.). Solo se elimina entre 0.5 a 1.5 % del volumen de sangre filtrada en el glomérulo.

El *túbulo contorneado proximal* se continúa con el *túbulo recto proximal (TRP)*, cuyo nombre se debe a que avanza en línea recta en dirección del hilio renal.

Esta primera porción gruesa recta descendente, en la profundidad de la zona medular reduce su diámetro continuando como Asa Fina Descendente de Henle. *Este segmento delgado* tiene forma de asa u horquilla pues sigue el trayecto rectilíneo para luego describir un giro en U y retornar en línea recta en dirección del corpúsculo renal (Asa Fina Ascendente de Henle).

El Asa Fina Ascendente de Henle *se continúa con El segmento grueso distal* el cual posee dos sectores. El primero se llama *túbulo recto distal (TRD)*, pues continúa el trayecto rectilíneo de la porción ascendente del segmento delgado y llega hasta el corpúsculo renal, con el que toma contacto de manera tangencial. Cerca del corpúsculo renal comienza el segundo sector del segmento grueso distal, llamado *túbulo contorneado distal (TCD)*, cuyo trayecto es similar al del TCP, pero menos sinuoso. La menor tortuosidad de este túbulo se debe a la menor longitud del mismo con respecto al TCP y es coincidente con la menor reabsorción que realiza (aproximadamente el 4 % del volumen del filtrado). El TCD se continúa como Túbulo Conector o Arqueado y al unirse dos o más de ellos, forman el túbulo colector (TC). Varios túbulos colectores se unen formando túbulos colectores cada vez de mayor diámetro (*conductos de Bellini*) formando éstos los conductos papilares que desembocan en el área cribosa

de los cálices menores.

Si bien los segmentos de todas las nefronas se suceden de acuerdo con el orden mencionado, la longitud de sus asas de Henle varía, lo que da lugar a nefronas cortas y a nefronas largas, llamadas también nefronas corticales y nefronas yuxtamedulares, respectivamente.

En la corteza renal residen los corpúsculos renales, los TCP, los TCD y los túbulos colectores pequeños.

En los rayos medulares y en la zona externa de la médula se localizan los TRP, el segmento delgado de las nefronas cortas, la primera parte de la porción descendente del segmento delgado de las nefronas largas, los TRD y los túbulos colectores medianos.

Finalmente, en la zona interna de la médula residen la segunda parte de la porción descendente del segmento delgado de las nefronas largas, la porción ascendente de este segmento, los túbulos colectores grandes y los conductos de Bellini.

Estructura, función tubular y aspectos físicos involucrados en la reabsorción y secreción

En base a la descripción general del sistema tubular renal desarrollada anteriormente, veremos ahora cómo las estructuras histológicas de cada túbulo, justifican los procesos fisiológicos que ocurren en ellos. A medida que el filtrado glomerular avanza por la nefrona, se producen en los túbulos los mecanismos de reabsorción y secreción, los que modifican el filtrado, el cual, ya como orina, alcanzará las vías excretoras.

La importancia funcional de los túbulos renales se pone de manifiesto en el siguiente ejemplo: el 100 % de la glucosa filtrada se reabsorbe en los túbulos y la orina eliminada solo contiene el 1 % del agua y sodio filtrado, ya que, el 99 % de estas sustancias fueron reabsorbidas a medida que el filtrado circuló por el sistema tubular. La importancia de este proceso es claramente observable si consideramos que un animal de 10 kg de peso corporal forma 54 l de FG por día, el cual contiene sales y glucosa en iguales concentraciones que el plasma, sin la reabsorción tubular las pérdidas renales de sodio, cloruros, potasio, bicarbonato y glucosa sumarían un total de 500 g de solutos, por lo cual el animal necesitaría reemplazar estas pérdidas de sustancias mediante la ingesta de sales y alimentos y bebiendo más de 50 l de agua para mantener el equilibrio

hidrosalino.

EL SEGMENTO GRUESO PROXIMAL: túbulo contorneado proximal y túbulo recto proximal

El TCP nace del polo urinario de la cápsula de Bowman, por lo que el epitelio plano simple de la pared externa de esta última se continúa con el epitelio del túbulo, transformándose en cúbico simple.

El microscopio electrónico revela que en los cortes transversales, el TCP posee una luz amplia bordeada por un epitelio de 10 a 20 células cúbicas con seis caras, cuya altura varía con los cambios funcionales de la nefrona.

Estas seis caras se relacionan de distintas maneras con las células contiguas. Dos de las caras laterales de las células desarrollan pliegues longitudinales que se interdigitan con los de las células contiguas, lo cual hace que los límites intercelulares sean difíciles de observar. Además, los pliegues emiten prolongaciones que se entrecruzan con prolongaciones similares de las células vecinas, avanzan un trecho por debajo de éstas y se alojan en recesos de sus membranas plasmáticas basales.

Esta clase de *prolongaciones y de pliegues interdigitados* son comunes en los epitelios que realizan transporte de sustancias donde circulan líquidos a velocidad, como lo es en el caso en secciones del intestino delgado.

Las otras dos caras laterales de las células contiguas están conectadas entre sí mediante uniones oclusivas y cinturones adhesivos, que las mantienen juntas e impiden que las sustancias que circulan por la luz tubular se escurran por los espacios intercelulares. Tratar de hacer esquema de seis células

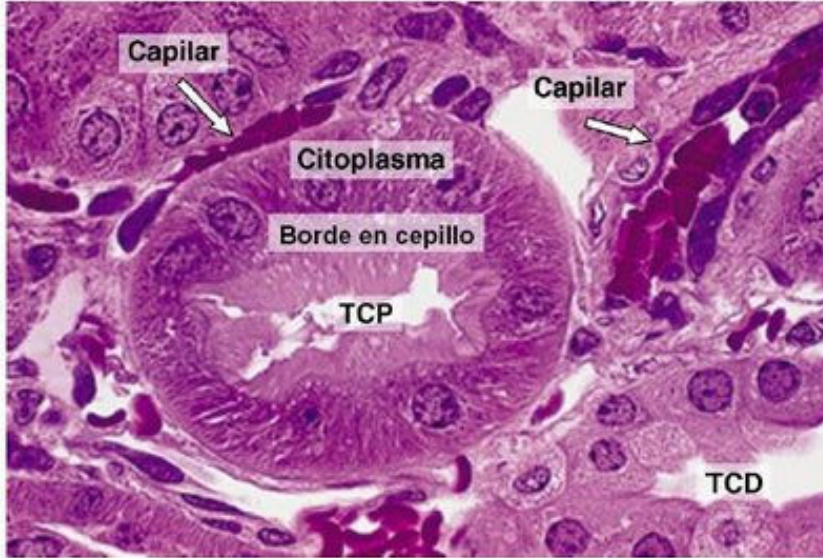


Figura 33: Corte histológico del Túbulo Contorneado Proximal, donde se puede ver la profundidad del ribete en cepillo y la pequeña luz libre que queda del túbulo. En el cuadrante inferior derecho puede observarse un corte transversal del Túbulo Contorneado Distal, y la diferencia en el tipo de células.

Las restantes dos caras, una en contacto con el capilar es llamada cara basal y la otra orientada hacia la luz, cara apical. Esta última posee microvellosidades muy apretadas, que reciben el nombre de *ribete en cepillo*. Están cubiertas de glicocáliz y entre ellas la membrana plasmática forma invaginaciones tubulares pequeñas, de cuyas paredes nacen vesículas de endocitosis (Fig. 33).

El citoplasma posee un sistema de *endomembranas* muy desarrollado, con abundantes *endosomas* y *lisosomas*. Las mitocondrias se encuentran con preferencia en los pliegues basales. Son alargadas y se disponen perpendicularmente a la base de las células, lo cual le confiere un aspecto estriado a la zona basal de la misma. La abundancia mitocondrial y la ubicación de las mismas indicarían la gran actividad metabólica relacionada con los intensos procesos de transporte (absorción y secreción) que ocurren a este nivel.

Debe señalarse que, con el microscopio óptico, la luz del TCP se ve muy estrecha (por la presencia del ribete en cepillo) y que los límites entre las células no se distinguen como consecuencia de las interdigitaciones latero-

laterales.

El TCP se continúa con el túbulo recto proximal, conformando ambos el **Segmento grueso proximal (TRP)**.

El TRP posee un epitelio similar al del TCP. Se diferencia de éste porque sus células son más bajas, tienen menos mitocondrias; el ribete en cepillo es más corto, las vesículas de endocitosis y los lisosomas son escasos y los pliegues citoplasmáticos están menos desarrollados o se encuentran ausentes. Estas diferencias estructurales justificarían la menor actividad de transporte que ocurre en este segmento con respecto al TCP.

La proporción de reabsorción y secreción de las sustancias filtradas varía en los diferentes segmentos de los túbulos renales.

Reabsorción en el Segmento grueso proximal (TRP): vía transcelular y paracelular

En general el TCP reabsorbe al menos el 65 % de las sustancias filtradas. El líquido del túbulo proximal permanece isoosmótico respecto al plasma debido a que los solutos y el agua se reabsorben en igual proporción. La estructura del túbulo proximal y su cercanía con los capilares peritubulares facilitan la función de absorción, permitiendo el movimiento de los componentes del fluido tubular hacia la sangre. Este transporte puede seguir dos vías: la transcelular (a través de las propias membranas de las células tubulares) y la paracelular (por los espacios entre las células).

Para que una sustancia se reabsorba por la vía transcelular debe ser transportada a través de la membrana apical y basolateral de la célula tubular hasta el líquido intersticial y desde allí a través del endotelio capilar a la sangre. El paso de sustancias por estas membranas tubulares se realiza fundamentalmente por difusión facilitada, mientras que a la membrana capilar, provista de poros, la atraviesan por la relación entre fuerzas hidrostáticas y coloidosmóticas. Los capilares peritubulares se comportan de manera similar a las terminaciones venosas de los capilares sistémicos, donde existe una fuerza coloidosmótica neta que mueve el líquido, desde el intersticio hacia la sangre. Estos capilares peritubulares se originan a partir de la arteriola eferente y transportan sangre que ha sido sometida al filtrado glomerular. A través de este proceso pierden agua pero no proteínas plasmáticas, lo que genera una mayor presión oncótica intracapilar (Fuerzas de Starling).

La segunda vía de transporte es la paracelular. Las sustancias reabsorbidas por esta vía atraviesan una zona muy permeable denominada *zónula ocludens*, que une entre sí las células del túbulo. Esta unión se da en el

límite entre la membrana apical y la basolateral. El transporte paracelular se produce por el flujo de agua que transporta a los solutos desde la luz tubular al intersticio y de éste a la sangre, ambos pasajes originados por las fuerzas de Starling.

Como puede apreciarse sea por una u otra vía, una vez en el intersticio el movimiento de sustancias hacia la sangre es generado por el mismo mecanismo.

La reabsorción de solutos se realiza por diversos mecanismos de transporte, entre los que se incluyen la difusión facilitada, el arrastre por solvente y el transporte activo primario y secundario.

La mayoría del transporte en el TCP es consecuencia del transporte activo primario de sodio mediante la bomba de sodio-potasio (Na^+/K^+ ATPasa). Esta bomba reduce la concentración de sodio intracelular y aumenta la de potasio. Además como el interior celular es electronegativo, se crea un gradiente electroquímico para el sodio, que sumado al gradiente de concentración favorecen el paso de este ion desde el líquido tubular hacia la célula.

En la membrana apical de las células tubulares existen una variedad de proteínas transportadoras que facilitan el paso del sodio acoplado con otras sustancias en la misma dirección (simporte o cotransporte) o en dirección opuesta (antiporte o contratransporte). La glucosa, los aminoácidos, fosfatos, sulfatos y iones orgánicos se reabsorben por cotransporte con sodio, así se incrementa la concentración intracelular de estas sustancias, forzando su paso hacia la sangre a través de la membrana basolateral por mecanismos de difusión facilitada.

En la primera porción del TCP se reabsorbe toda la glucosa y aminoácidos, y entre el 60 y 80 % del bicarbonato filtrado junto con el sodio, más adelante el sodio se absorbe con el cloro por difusión facilitada (simporte o cotransporte).

Reabsorción de glucosa y aminoácidos

La reabsorción de glucosa y aminoácidos en el TCP es similar a la reabsorción de estas sustancias en el intestino (Fig 34). La glucosa y el sodio y los aminoácidos y el sodio se unen a un transportador común (simporte o cotransporte) en el borde en cepillo de la membrana luminal (1 fig.34) y se transportan hacia el interior celular siguiendo el gradiente

electroquímico del sodio. Luego el sodio pasa al intersticio a través de la bomba sodio-potasio, la glucosa y los aminoácidos atraviesan la membrana basolateral por difusión facilitada, uniporte, y se dirigen hacia el capilar peritubular a través de poros del endotelio y siguiendo el gradiente de concentración (2 y 3 fig 34). Como dijimos en párrafos anteriores, a este transporte 1 (fig. 34) se lo denomina cotransporte o también transporte activo secundario debido a que si bien la glucosa y aminoácidos no requieren de ATP para su ingreso a la célula tubular, sí se consume ATP para el funcionamiento de la bomba sodio-potasio, la que mantiene el gradiente electroquímico del sodio.

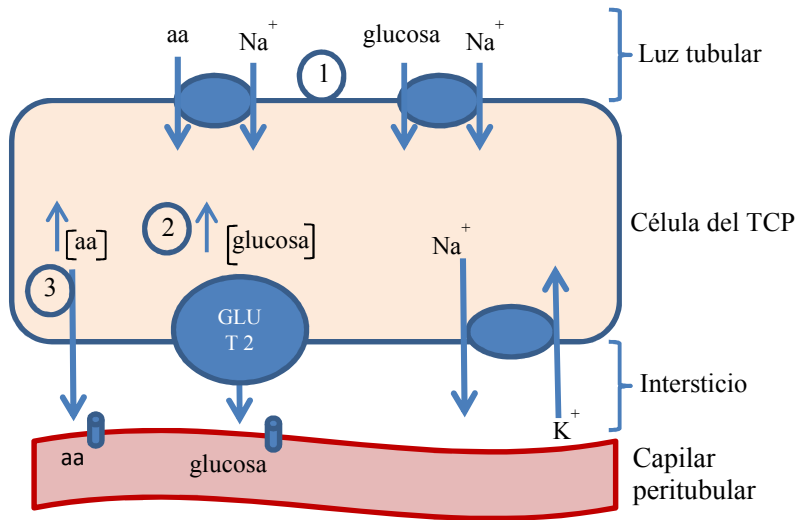


Figura 34: Representación esquemática de la reabsorción de aminoácidos (aa) y glucosa en las células del TCP.

Reabsorción de bicarbonato y de los iones K^+ y Ca^{++}

La reabsorción del bicarbonato en el TCP también es dependiente del sodio aunque indirectamente. El gradiente del sodio permite el contratransporte (antiporte) con el ión hidrógeno (H^+) en la membrana apical a través de un intercambiador Na^+/H^+ . El H^+ secretado a la luz tubular se combina con el bicarbonato filtrado para formar el ácido carbónico, este a través de la anhidrasa carbónica (AC) del borde en cepillo se desdobra en dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O), el CO_2 difunde hacia el interior celular por difusión simple. La AC intracitoplasmática favorece la hidratación del CO_2 con la formación nuevamente de ácido carbónico, el cual se disocia en ion bicarbonato y H^+ .

El ion bicarbonato atraviesa la membrana basolateral de la célula tubular, por antiporte con el ion cloruro, para volver al torrente sanguíneo, mientras que el H^+ como ya vimos, se intercambia con sodio por un intercambiador, también antiporte, de la membrana apical. Mediante este mecanismo se absorbe entre el 65 al 85 % del bicarbonato filtrado. (Fig.35)

La importancia del proceso de recuperación del bicarbonato filtrado se pone de manifiesto en patologías donde el TCP pierde esta capacidad. Cuando el sistema intercambiador de Na^+/H^+ se interrumpe por lesión tubular, grandes cantidades de bicarbonato se pierden dando como resultado un estado continuo de acidosis, enfermedad conocida como acidosis tubular renal.

Los iones K^+ y Ca^{++} filtrados también son reabsorbidos fundamentalmente por el túbulo proximal en forma pasiva. Para ambos iones la principal vía es la paracelular debido al gradiente electroquímico favorable que se crea en los últimos segmentos de este túbulo y por arrastre de agua. Para el K^+ además existen canales localizados en la membrana apical y basolateral (vía transcelular).

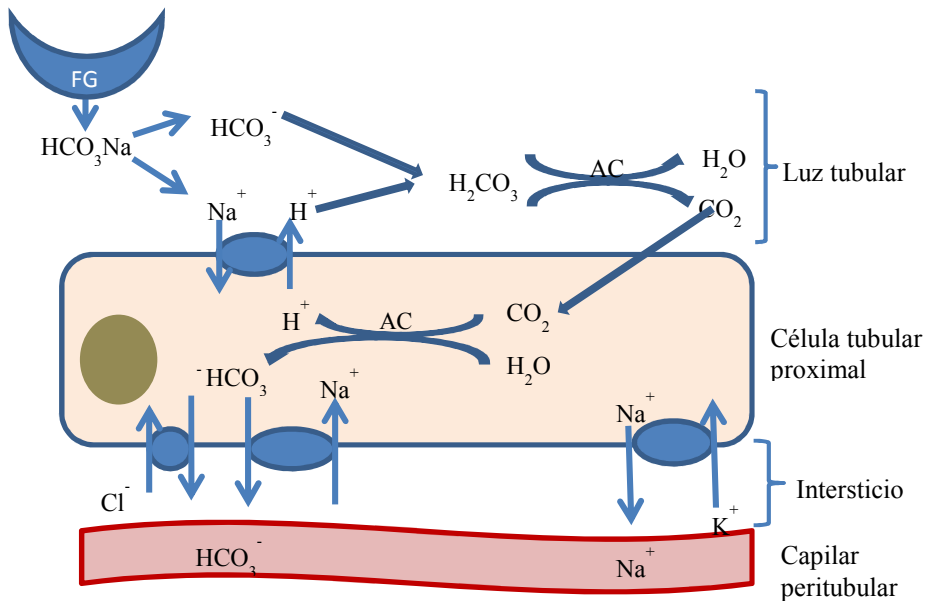


Figura 35: Representación esquemática de la recuperación del bicarbonato (HCO_3^-) filtrado y de la secreción de ácidos (H^+) por parte de las células del TCP.

Reabsorción de péptidos y proteínas

Un párrafo especial merece la reabsorción de péptidos y proteínas de bajo peso molecular que pudieron ser filtradas. Los péptidos en general, di y tripéptidos, son degradados a aminoácidos en el borde en cepillo de las células tubulares por la acción de peptidasas existentes en ellos, y luego reabsorbidos por cotransporte con Na^+ . Otros di y tripéptidos pueden ingresar a la célula mediante cotransporte con H^+ mediante transportadores específicos, siguiendo el gradiente del H^+ , para ser degradados luego por peptidasas intracelulares.

Las proteínas de bajo peso molecular como insulina, glucagón y hormonas paratiroides son reabsorbidas por endocitosis. Las proteínas son liberadas en los lisosomas y degradadas por enzimas proteolíticas en dichas organelas, siendo los aminoácidos resultantes transportados al líquido intersticial y de allí a la sangre.

Secreción en el segmento grueso proximal

Una amplia variedad de iones orgánicos, como desechos endógenos o sustancias exógenas, son secretados desde la sangre hacia el fluido tubular. Muchas de estas sustancias se filtran poco debido a que están en sangre unidas a proteínas plasmáticas, siendo entonces de vital importancia la secreción tubular para ser eliminados del organismo. En general la secreción tubular esta mediada por transportadores.

Entre los componentes orgánicos endógenos podemos citar a las sales biliares, oxalatos, uratos, creatinina, prostaglandinas y adrenalina. Entre las sustancias exógenas secretadas por el túbulo se encuentran los antibióticos como penicilina G y trimetoprima, también se secretan diuréticos como furosemida y clorotiazida, morfina y sus derivados y el paraminohipurato.

SEGMENTO DELGADO

Como se mencionó al referirnos a la nefrona, el segmento delgado consta de dos partes denominadas *porción descendente* y *porción ascendente*. Las longitudes de estas porciones varían según correspondan a nefronas cortas o a nefronas largas.

En las nefronas cortas (corticales) el segmento delgado mide 1 a 2 mm de longitud, mientras que en las nefronas largas (yuxtamedulares) mide cerca de 10 mm. En ambas nefronas el diámetro del tubo es de 15 a 20 μm .

El segmento delgado posee un epitelio plano simple. Sus células contienen escasas microvellosidades y un citoplasma pequeño y pálido. La región donde se halla el núcleo protruye hacia la luz del conducto. En los preparados histológicos los segmentos delgados se parecen a los capilares sanguíneos, diferenciándose de ellos por la ausencia de células sanguíneas y porque el epitelio tubular es un poco más alto.

Las caras laterales de las células del segmento delgado de las nefronas largas, suelen emitir prolongaciones citoplasmáticas, las cuales se interdigitan con las de las células vecinas.

SEGMENTO GRUESO DISTAL

El segmento grueso distal mide entre 9 y 15 mm de largo, su diámetro es de alrededor de 35 μm y, como se mencionó anteriormente, se encuentra conformado por dos porciones: el túbulo recto distal (TRD) y el túbulo contorneado distal (TCD).

Túbulo recto distal

El TRD prolonga el trayecto de la porción ascendente del segmento delgado y llega hasta el corpúsculo renal de la propia nefrona. Cuando lo alcanza, se coloca entre las arteriolas aferente y eferente, con las cuales establece una relación muy estrecha. El tramo que se vincula con las arteriolas se llama *mácula densa*. Marca el límite entre el TRD y el TCD y su morfología y funciones se analizan en la sección dedicada al complejo yuxtaglomerular (pag. 77).

El epitelio del TRD es cúbico simple, un poco más bajo que el del TCP. Sus células poseen escasas microvellosidades cortas y pliegues citoplasmáticos laterales que emiten prolongaciones similares a las del TCP.

Túbulo contorneado distal

El TCD sigue un trayecto curvo y sinuoso, más corto que el del TCP. Su luz es más amplia y sus células son muy pequeñas, de modo que en los cortes transversales se ven más núcleos que en el TCP. Las células son pálidas, poseen escasas microvellosidades cortas, abundantes mitocondrias y el núcleo ubicado en la región apical. (Fig. 36)

Los pliegues de las caras laterales de las células y sus prolongaciones están menos desarrollados en las células del TCD que en las del TRD, por lo que, al M/O, resulta más frecuente observar los límites intercelulares. Los TRD se identifican mejor en la corteza profunda o en la médula.

El TCD se continúa con el segmento conector, un segmento heterogéneo que conecta las nefronas al sistema de conductos colectores.

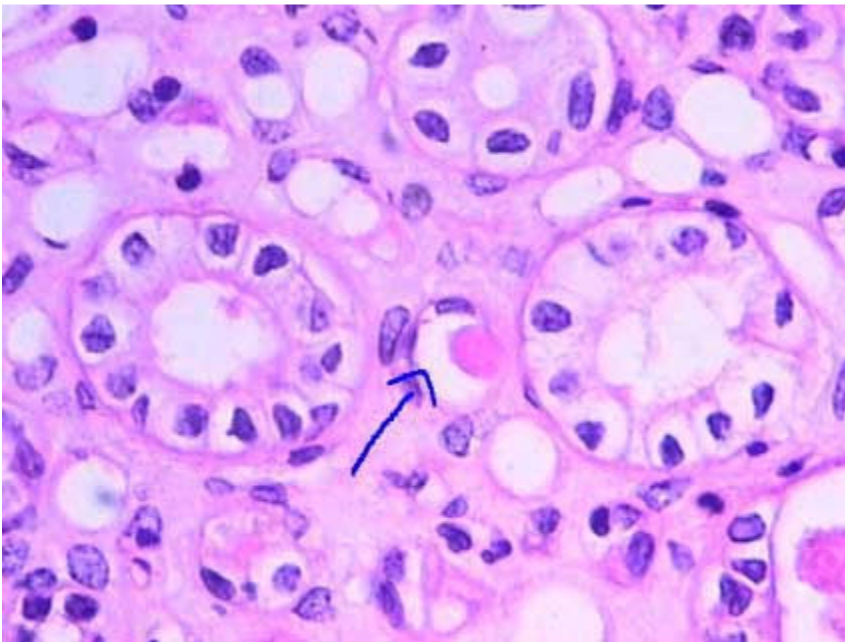


Figura 36: En esta imagen podemos ver túbulos distales a ambos lados de una porción delgada del asa de Henle, en cuya luz se identifica un cilindro proteico (flecha). En muchos casos es muy difícil con el microscopio de luz convencional, diferenciar si pequeños espacios en la médula, como los que se observan aquí, son capilares peritubulares o porción delgada del asa de Henle. (H&E, X400).

Procesos Fisiológicos En El Segmento Grueso Distal

En el segmento grueso distal, tanto en el túbulo recto distal como en el contorneado distal, se produce una reabsorción de solutos en contra de un alto gradiente de concentración, logrando que cuando el fluido tubular abandona este segmento su osmolaridad es de alrededor de 100 mOsm/l, líquido hiposmótico comparado con la osmolaridad de la sangre que recordamos es de alrededor de 300 mOsm/l. Esta hiposmolaridad se debe al hecho de que más del 90 % de las sales filtradas han sido reabsorbidas. Estos segmentos tubulares distales reabsorben Na^+ , K^+ , y Cl^- además de cationes divalentes como el Ca^{++} y el Mg^{++} .

Mecanismos de cotransporte apical: cotransportador $2 \text{Cl}^- - \text{K}^+ - \text{Na}^+$ y cotransportador de ClNa

Igual que en el TCP la mayoría del transporte en el SGD es consecuencia del transporte activo primario de sodio mediante la bomba Na^+/K^+ ATPasa. Esta bomba reduce la concentración de sodio intracelular y aumenta la de potasio. Además como el interior celular es electronegativo, se crea un gradiente electroquímico para el sodio, que sumado al gradiente de concentración favorecen el paso de este ion desde el líquido tubular hacia la célula. Este gradiente para el Na^+ conduce el transporte de otros iones por medio de un cotransportador $2 \text{Cl}^- - \text{K}^+ - \text{Na}^+$, localizado en la membrana apical logrando que estos iones Cl^- , K^+ y Na^+ penetren a la célula. El paso de estos iones desde la célula hacia el líquido intersticial se produce de distintas maneras para cada uno de ellos; el Cl^- siguiendo un gradiente químico difunde a través de canales en la membrana plasmática basolateral. El K^+ se mueve siguiendo su gradiente de concentración a través de canales de K^+ en la membrana apical y basolateral. La entrada a la célula de K^+ y el ingreso de Cl^- al intersticio crea un potencial positivo en la luz tubular respecto al intersticio, esto permite que el Na^+ , K^+ , Ca^{++} y el Mg^{++} difundan desde el fluido tubular hacia el líquido intersticial a través de la vía paracelular (Fig 36).

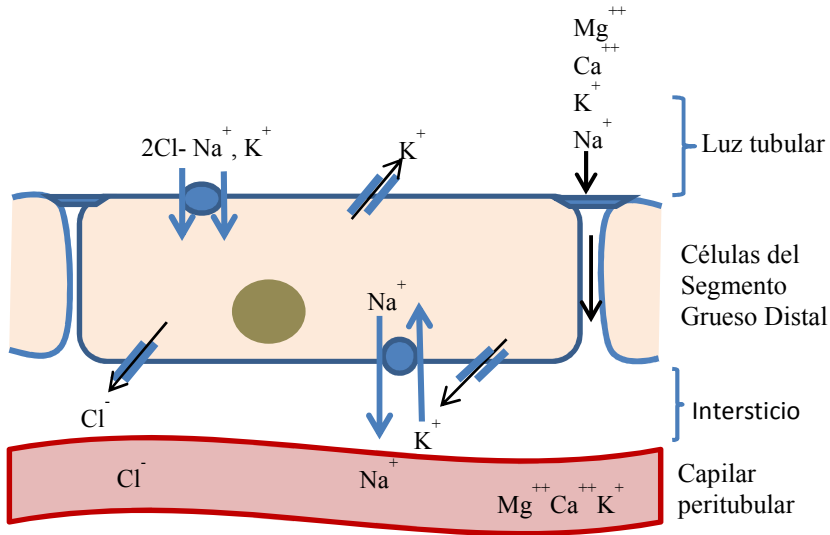


Figura 37: Representación esquemática de la absorción iónica en el SGD.

El TCD posee un cotransportador de ClNa y el segmento conector un canal de Na^+ , ambos en la membrana plasmática apical, estos permiten el paso de Na^+ desde el fluido tubular siguiendo el gradiente químico del Na^+ generado por la bomba Na^+/K^+ ATPasa. En la membrana basolateral la presencia de canales de Cl^- permite el paso de este anión desde la célula al espacio intersticial siguiendo un gradiente eléctrico.

El segmento grueso distal es impermeable al agua. La reabsorción de sales como consecuencia de los mecanismos antes descritos, sin reabsorción de agua, produce un fluido tubular hipotónico, por lo que este segmento se conoce como segmento diluyente. De esta manera el riñón puede eliminar un exceso de agua sin pérdida de sales, y por lo tanto prevenir una sobrecarga hídrica y la consecuente hipotonicidad plasmática.

La importancia fisiológica de estos mecanismos de cotransporte apical se refleja en la posibilidad de excretar mayor o menor cantidad de agua, como consecuencia del movimiento de solutos. Por otro lado el conocimiento de estos mecanismos permitieron la aplicación farmacológica de inhibidores del cotransportador $2\text{Cl}^- - \text{K}^+ - \text{Na}^+$ (como la furosemida y bumetanida) y del cotransportador de ClNa (diuréticos tiazídicos), de uso frecuente en medicina veterinaria. Estos fármacos actúan provocando un aumento de la diuresis, lo que permite utilizarlos en el tratamiento de afecciones que cursan con retenciones hídricas.

TÚBULO COLECTOR

El TCD desemboca en un túbulo colector menor. Este ingresa en un rayo medular y se une a otros túbulos colectores vecinos a través de los túbulos conectores de cuyas uniones resultan los conductos colectores. Estos se anastomosan entre sí para dar origen a los conductos de Bellini o Papilares los cuales se abren en el área cribosa de la papila renal. Desde aquí la orina definitiva es volcada a los cálices menores.

El epitelio de los túbulos conectores es heterogéneo en cuanto a su composición celular, poseen células epiteliales características de distintos segmentos tubulares, tales como células del túbulo contorneado distal, células propias del segmento conector, células intercaladas u oscuras y células principales o claras. Cada una de estas células estructuralmente distintas, tienen también funciones fisiológicas específicas. (fig. 38)

Los túbulos colectores menores poseen un epitelio cúbico simple que consta de dos tipos celulares, las células principales y las células intercalares. En cambio, los túbulos colectores de mayor diámetro poseen un epitelio cilíndrico simple, con células principales solamente.

Entre las funciones específicas del túbulo conector y del TC cabe destacar la de **determinar el pH final de la orina** y la excreción renal neta de ácidos, en respuesta al estado ácido-base del organismo. A pesar de la gran secreción de ácidos en el TCP y debido a la fuerte neutralización intraluminal que ocurren en este segmento, el pH del fluido que abandona el TCP posee un pH igual al del FG y del medio interno (pH 7.4). En el resto de los túbulos por los que atraviesa el fluido hasta llegar al túbulo conector no hay modificaciones del pH debido a la escasa capacidad secretora de ácido de estos segmentos. Sin embargo el pH urinario normal de los carnívoros oscila entre 5.5 y 7.5 y en los rumiantes entre 6 y 9. El responsable de excretar orinas con rangos de pH tan amplio y distinto al del plasma, es el segmento conector y el TC.

Tipos Celulares en el Túbulo Conector Y TC. Sus Implicancias Fisiológicas

Esta regulación del pH por parte del túbulo conector y el TC se debe atribuir como explicaremos más adelante, a la presencia de las células principales y las intercalares.

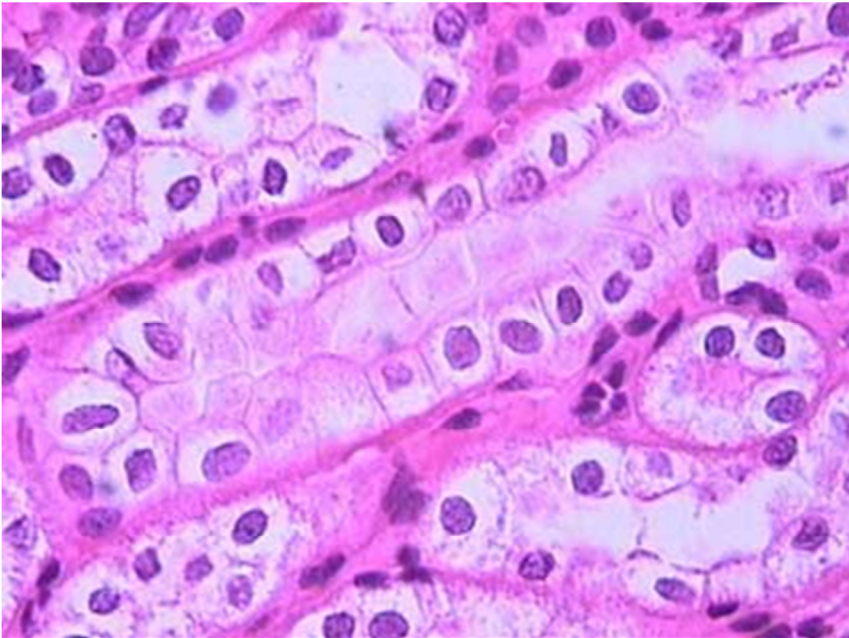


Figura 38: En esta imagen vemos las células de los túbulos colectores. Las células de túbulos distales van cambiando gradualmente hasta los túbulos colectores, diferenciarlas exactamente es muchas veces difícil o imposible con el estudio histológico habitual. (H&E, X400).

Células principales: participan en la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+

Las *células principales* son claras y tienen un núcleo oval. Su cara apical es convexa (sobresale en la luz del conducto), posee muy pocas microvellosidades y un cilio central. Sus caras laterales al igual que en otros segmentos tubulares, emiten pliegues pequeños que se interdigitan

con los de las células vecinas. La cara celular basal posee pliegues que corren en distintas direcciones, que contienen grandes cantidades de Na^+/K^+ ATPasa. El transporte activo de Na^+ mediante esta bomba, favorece su difusión facilitada desde la luz del túbulo a la célula, a través de un canal específico de Na^+ , ubicado en la membrana apical. Un canal selectivo de K^+ ubicado en la misma membrana aporta una ruta para la difusión facilitada del K^+ desde la célula a la luz tubular. La entrada de sodio genera un potencial eléctrico negativo en la luz tubular, conduciendo a la reabsorción pasiva de Cl^- por la vía paracelular. La hormona corticoadrenal Aldosterona aumenta la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa y la permeabilidad al Na^+ y K^+ de la membrana apical favoreciendo el incremento de la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ en este segmento. (Fig 39).

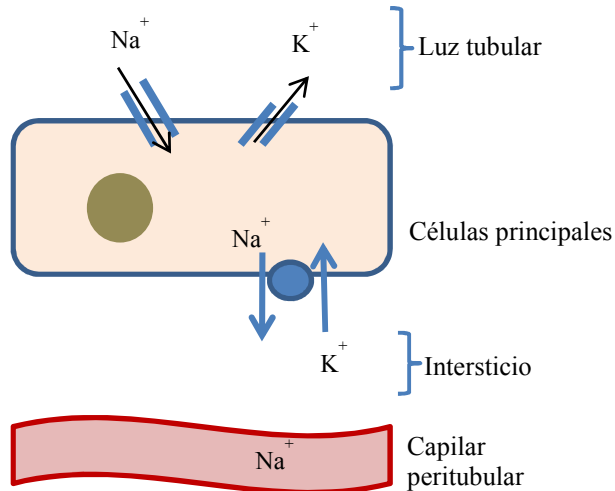


Figura 39: Representación esquemática del intercambio en las células principales del conducto colector, donde se reabsorbe Na^+ hacia la sangre y se secreta K^+ hacia la luz tubular. La hormona Aldosterona estimula la actividad de transporte de las células principales.

Las otras células características de este túbulo y también del segmento conector, las *células intercalares*, son oscuras y tienen un núcleo esférico. Su cara apical emite prolongaciones digitiformes, que parecen enredarse entre sí. Las mitocondrias son numerosas y abultadas. Presentan escasos

pliegues basolaterales.

Células intercalares tipo A (secreción tubular de H^+) y tipo B (secreción tubular de CO_3H)

Desde un punto de vista funcional se distinguen dos tipos de células intercalares:

- Las Tipo A, secretan protones a la luz del túbulo y absorben K^+ a través de una bomba $H^+-K^+-ATPasa$, similar a la existente en la célula parietal del estómago, y también secretan H^+ a través de la bomba electrogénica $H^+-ATPasa$. A través de su membrana basal vuelcan CO_3H^- hacia la sangre utilizando un intercambiador antiporte Cl^- -bicarbonato, similar a la de la membrana de los glóbulos rojos. (Fig. 40).

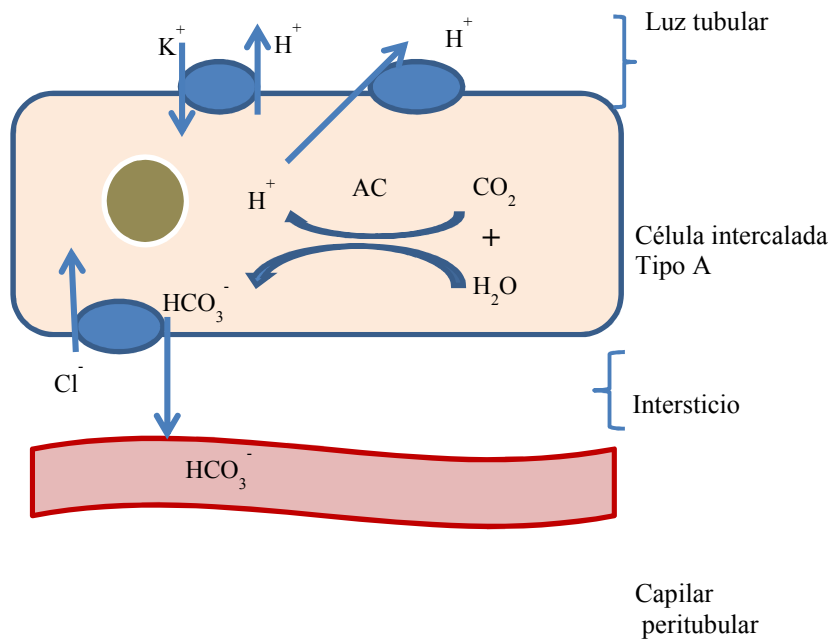


Figura 40: Representación esquemática de la reabsorción de CO_3H^- y la secreción de H^+ en las células intercaladas tipo A presentes en el túbulo conector y colector.

- Las Tipo **B** producen una secreción neta de bicarbonato a la luz del túbulo, en situaciones metabólicas de alcalosis. Estas células poseen un intercambiador $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$ igual al de las células intercalares A pero ubicados en la membrana apical. También poseen la bomba electrogénica H^+ -ATPasa, la cual al estar ubicada en la membrana basal envía protones a la sangre, acidificando la sangre y alcalinizando la orina. (Fig. 40)

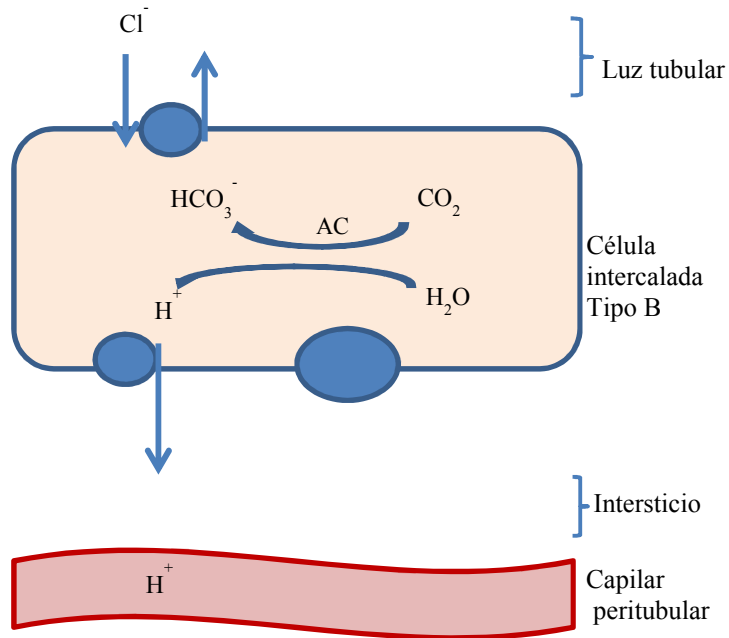


Figura 40: Representación esquemática de la secreción de CO_3H^- y la reabsorción de H^+ en las células intercaladas tipo B presentes en el túbulo conector y colector.

PARTICIPACIÓN DE LA NEFRONA EN EL EQUILIBRIO HÍDRICO

Los animales terrestres deben protegerse constantemente de la deshidratación debido a las pérdidas obligatorias de agua ya descritas en capítulos anteriores, esto lo logra mediante la eliminación de orina

concentrada entre otros mecanismos. Sin embargo también en situaciones opuestas como la sobrecarga hídrica puede el riñón eliminar orinas hipotónicas. Un ejemplo más concreto del manejo renal del agua se refleja en la capacidad de los riñones de un Beagle de 10 kg de peso corporal, el cual elimina cuando hay escases de agua, una orina con una osmolaridad entre 7 u 8 veces mayor que la del plasma (superior a 2000 mOsm/l), contrariamente después de una ingesta excesiva de agua, el mismo perro puede excretar orina con una osmolaridad de 100 mOsm/l.

La participación del túbulo urinífero en el manejo del agua en respuesta al estado hídrico corporal, tiene lugar a partir de los segmentos tubulares comprendidos entre el asa de Henle y hasta el túbulo colector inclusive. Respecto al túbulo proximal el agua se reabsorbe de forma casi isotónica con las sales, lo que conduce a un fluido tubular con una osmolaridad igual a la plasmática y que no cambia entre el espacio de Bowman y el inicio de la rama descendente del asa de Henle. Además esta absorción es independiente del estado hídrico del animal y representa casi un 60 % de lo filtrado.

La capacidad de los mamíferos de producir orinas concentradas o diluidas en función del estado hídrico del animal, se debe a un ajustado sistema que presenta cuatro componentes principales, de los cuales algunos ya han sido estudiados anteriormente:

1. Generación de un Intersticio medular hipertónico.
2. La dilución del fluido tubular por la rama gruesa ascendente y el contorneado distal.
3. La presencia de los vasos rectos acompañando a los elementos tubulares involucrados.
4. La variabilidad en la permeabilidad al agua del conducto colector en respuesta a la ADH.

Mecanismo de Contracorriente

Como se ha mencionado en capítulos anteriores, del total del plasma que pasa por los riñones se filtra el 20 %, esto representa en un perro grande adulto de 70 kg de peso vivo, aproximadamente 600 ml de plasma por minuto, de estos 600 ml se filtran 125 ml/min. Si hacemos el mismo cálculo para un flujo plasmático renal de 24 hs, pasan 864 litros de plasma en ese tiempo, de los cuales se filtran 180 l/día. Sin embargo el animal

excreta de estos 180 lt/día de plasma filtrado aproximadamente el 1 % (1.8lt diarios de orina). Es muy interesante analizar de qué manera los riñones logran eliminar desechos haciendo semejante economía del agua excretada.

El 65% del agua filtrada se reabsorbe en el TCP, lo que representa para el ejemplo antes mencionado la absorción de 117 lt de agua, de los 180 filtrados. El 15 % del plasma filtrado se reabsorbe en el asa fina descendente de Henle (27 lt). Finalmente al TCD llega el 20 % de lo filtrado (36 lt) y se reabsorben a este nivel el 5% de lo filtrado (9 lt). Si sumamos lo que se ha reabsorbido a lo largo de los túbulos antes de llegar al TC suman 153 litros, de los 180 litros filtrados por lo que llegan al túbulo colector 27 litros, pero sólo se van a perder por orina 1.8 litros. De esta manera el túbulo colector tiene la responsabilidad de reabsorber más de 25 litros de agua diarios, lo que representa más de la mitad del total de agua corporal. La reabsorción de esta cantidad de agua diariamente se debe a la presencia en la medula renal de un intersticio muy hipertónico alcanzando valores que para el caso de nuestro ejemplo llega a 1200 mOsm/L. Al pasar indefectiblemente los TC por este ambiente hipertónico, se crean las condiciones que permiten reabsorber más del 93% del agua que le llega, de manera de ajustar la reabsorción o eliminación de agua necesaria para mantener el equilibrio hídrico, esto en respuesta a niveles de la hormona antidiurética (ADH).

¿Cómo se logra la hipertonicidad en la médula renal?

La hipertonicidad ascendente hacia la profundidad medular se logra mediante un ingenioso mecanismo de contracorriente. En este mecanismo participan fundamentalmente las nefronas yuxtamedulares con sus Asas de Henle como *multiplicadores de contracorriente*. Los vasos rectos acompañan los túbulos descendiendo hacia la profundidad de la medula renal como *intercambiadores de contracorriente* (Fig. 41)

La rama gruesa ascendente de Henle lleva un fluido hipertónico respecto de la osmolaridad del cuerpo y es impermeable al agua, por lo que en este tramo se reabsorben desde la luz tubular solutos osmóticamente activos que pasan al intersticio medular, aumentando la osmolaridad del mismo.

Por medio de un cotransportador se reabsorbe desde la luz tubular Na-2Cl-K lo cual hace disminuir la osmolaridad del líquido tubular. El paso de estos iones desde la célula hacia el líquido intersticial se produce de

distintas maneras para cada uno de ellos. El **sodio** que entró a la célula tubular, sale hacia el intersticio a través de la membrana basolateral por antiporte con potasio (ATP asa Na/K). El **Cl⁻** siguiendo un gradiente químico difunde al intersticio a través de canales en la membrana plasmática basolateral. El **K⁺** se mueve siguiendo su gradiente de concentración a través de canales de **K⁺** en la membrana apical y basolateral. El ingreso de **Cl⁻** al intersticio crea un potencial negativo lo que permite que los cationes **Na⁺**, **K⁺**, **Ca⁺⁺** y el **Mg⁺⁺** difundan desde el fluido tubular hacia el líquido intersticial a través de la vía paracelular. De esta manera todos estos solutos osmóticamente activos que se reabsorben desde la luz tubular del Asa gruesa ascendente, incrementan notoriamente la osmolaridad del intersticio. Esta hiperosmolaridad del intersticio se mantiene gracias a la impermeabilidad al agua de esta membrana, ya que la entrada de agua al intersticio diluiría los solutos. De esta forma se mantiene un gradiente osmótico ascendente hacia la profundidad de la médula. Al mismo tiempo, la salida de estos elementos de la luz tubular, hacen caer la osmolaridad del fluido del túbulo, llegando a ser hipotónico al final del asa gruesa ascendente (200 mOsm/L). (Fig. 41)

La rama fina descendente recibe el fluido que quedó luego del filtrado glomerular y de la reabsorción en el TCP, este líquido es isotónico respecto de la osmolaridad del resto del cuerpo.

La rama fina descendente del asa de Henle que se interna en la zona medular, se expone a una osmolaridad creciente hasta llegar a 1200 mOsm/L. Esta rama fina descendente tiene la característica de ser permeable al agua pero impermeable al sodio, por lo que la osmolaridad intersticial ascendente genera salida de agua desde la luz del asa hacia el intersticio medular, aumentando la osmolaridad del fluido tubular hasta equilibrarse con la del intersticio (1200 mOsm/L).

Podríamos resumir que el asa gruesa ascendente genera una osmolaridad creciente en la médula renal debido a la reabsorción sólo de solutos desde la luz tubular hacia el intersticio, mientras que en la rama fina descendente se reabsorbe agua desde la luz tubular hacia el intersticio. La salida de solutos hacia el intersticio supera la salida de agua, por lo que de un fluido isotónico que recibe el asa de Henle del TCP, entrega al TCD un fluido hipotónico.

Rol de los vasos rectos en el mantenimiento de la hipertonicidad medular

Como vimos anteriormente, el funcionamiento tubular en paralelo de las asas de Henle medulares descendentes y ascendentes, generó la hipertonicidad de la médula renal (mecanismo *multiplicador de contracorriente*). Sin embargo esta hiperosmolaridad (1200 mOsm/L) tendería a perderse debido a la reabsorción de agua desde la luz tubular hacia el intersticio. Esto no ocurre por la presencia de los **vasos rectos** que acompañan a las ramas del asa de Henle. Recordemos que estos capilares derivan de las arteriolas eferentes, las cuales presentan una baja presión hidrostática debido a la pérdida por filtración de agua y solutos, mientras que, la presión oncótica en ellos aumentó porque se filtraron agua y solutos pero no las proteínas plasmáticas, aumentando de esta manera su concentración intravascular. Estos vasos rectos (porción descendente) bajan en paralelo a las asas ascendentes tubulares, en ellos la circulación sanguínea es en sentido opuesto a la del fluido tubular. La menor presión hidrostática y la mayor presión oncótica que ellos poseen, favorecen enormemente la reabsorción de agua desde el intersticio hacia el capilar. De esta manera se recupera agua hacia la circulación sanguínea general evitándose la dilución de los solutos del intersticio medular y la conservación de su hiperosmolaridad. (Fig. 41)

Estos capilares descendentes ascienden luego desde la zona medular profunda hacia la corteza, abrazando las ramas descendentes tubulares, formando los **vasos rectos ascendentes**, los cuales finalmente llegan a las venas arcuatas en la zona límite entre corteza y médula. A este nivel también la circulación sanguínea por los vasos rectos va a contracorriente del fluido tubular de las ramas descendentes del asa de Henle.

Los vasos rectos descendentes que acompañan a las ramas gruesas ascendentes, retiran solutos del intersticio equilibrando la osmolaridad entre el vaso recto y el intersticio. Entre los diferentes solutos está la urea que se reabsorbe desde los túbulos colectores aumentando la osmolaridad del intersticio. Entra luego a los vasos rectos descendentes colaborando en el aumento de la osmolaridad de los mismos, en equilibrio con el intersticio. Al llegar a la profundidad medular el vaso recto descendente, forman la curvatura en horquilla acompañando a las asas finas de Henle y comienzan a ascender. La circulación en ellos es en paralelo y en sentido contrario, respecto de la circulación del fluido tubular en el asa fina de Henle. A medida que los vasos ascienden disminuye la osmolaridad

intravascular por el ingreso de agua desde el intersticio, a la vez que, la urea difunde hacia el intersticio colaborando en el mantenimiento de la hiperosmolaridad medular. Este mecanismo colabora para que no se diluya la médula y se mantenga la osmolaridad, ya que los vasos rectos ascendentes retiran agua y agregan urea al intersticio, de esta forma va disminuyendo la osmolaridad de la sangre hasta alcanzar los 300 mOsm/L a nivel de las venas arcuatas. Es necesario aclarar que el agua del intersticio puede ser sólo retirada por el vaso recto ascendente debido a que la rama ascendente del asa de Henle que también posee alta osmolaridad y podría recuperarla no lo hace porque son impermeables al agua.

De esta manera los vasos rectos funcionan como *intercambiadores de contracorriente*.

Finalmente, la regulación final para la reabsorción de agua a nivel del TC está mediada por la Hormona Anti Diurética (ADH). Esta es una hormona peptídica de nueve aminoácidos que puede tener arginina en el caso de porcinos y humanos o lisina, en el resto de los animales domésticos. Se sintetiza en las neuronas del hipotálamo, fundamentalmente las del núcleo supraóptico, aunque algo también se produce en el núcleo paraventricular. Se sintetiza como preproADH. En el retículo endoplásmico se libera del péptido señal y así viaja por el axón unida a una neurofisina II (proADH) y se acumula en la neurohipófisis hasta el momento de su liberación, donde se desprende de la neurofisina II alcanzando el torrente sanguíneo, donde circula en forma libre. La generación de potenciales de acción en estas neuronas llegan a las terminaciones axónicas, produciendo su liberación por exocitosis dependiente de Ca^{++} . Los osmoreceptores hipotalámicos, la Angiotensina II y fibras aferentes de los Receptores Volumétricos de Baja Presión (RVBP), generan estos potenciales de acción para la secreción de ADH en el lóbulo posterior o neurohipófisis.

CONTRACORRIENTE

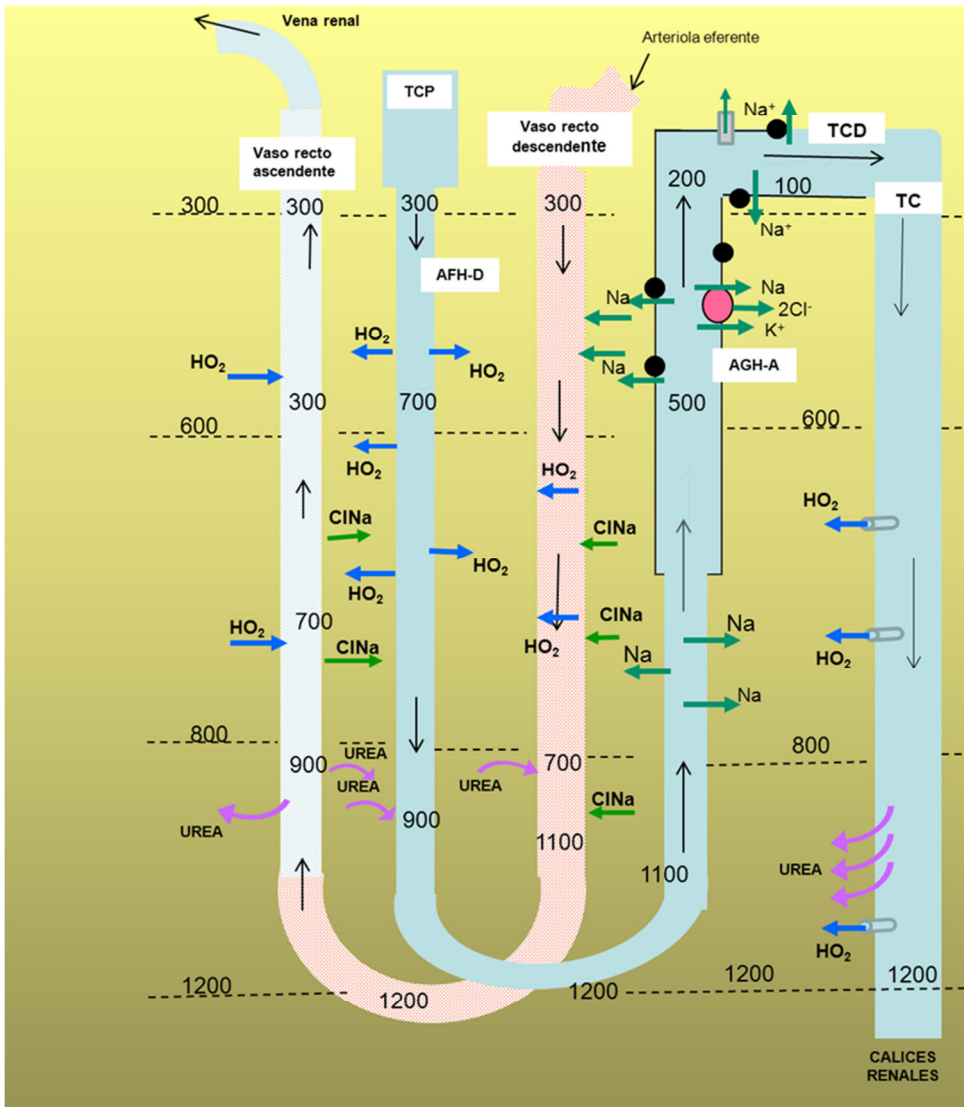




Figura 41: Nefrona yuxtamedular. El gradiente del color de fondo representa el incremento de la osmolaridad hacia la médula renal, de 300 hasta 1200 mOsm/L.

 Aq 2.  ENaC. TCP: Tubo contorneado proximal. AFH: Asa fina descendente de Henle. AGH: Asa gruesa ascendente de Henle. TCD: Tubo contorneado distal. TC: Tubo colector.

Regulación de la permeabilidad al agua del TC en respuesta a la ADH

Otro de los componentes involucrados en la capacidad renal de diluir o concentrar la orina, es la variabilidad en la permeabilidad al agua de los conductos colectores en respuesta a la ADH. Esta permeabilidad está dada por la presencia en las membranas celulares, de moléculas proteicas denominadas **acuoporinas (AQP)**, las cuales forman canales que permiten el movimiento de agua a través de ellas. Se han descrito distintos tipos de acuoporinas a las que se les ha ido asignando un número a medida que se han ido descubriendo. Por lo menos han sido identificadas hasta el momento 13 tipos (**AQP₀- AQP₁₂**), localizadas en distintos órganos (riñón, ojos, sistema nervioso, tracto respiratorio y gastrointestinal entre otros). Específicamente en el riñón se encuentran las acuoporinas tipo: AQP₁, AQP₂, AQP₃, AQP₄, AQP₆, AQP₇ y AQP₈. Sobre la membrana de los TC hay acuaporinas AQP₂, que a diferencia de las otras acuoporinas presentes en los túbulos renales, estas son dependientes de la ADH. Esta hormona regula la síntesis y el anclaje en la membrana celular de las AQP₂ y de esta manera su permeabilidad. (Aquaporins as target; Neil A. Castle 2005)

Además del rol de las AQP₂, las células de los TC internos en la profundidad de la médula renal son muy permeables a la urea gracias a un transportador específico, mientras que los TC corticales y medulares externos son impermeables a la urea. Esta diferente permeabilidad de los distintos segmentos de los TC provoca la permanencia de la urea en el fluido tubular, hasta que el mismo alcanza la médula renal interna. A este nivel la urea difunde al intersticio siguiendo su gradiente de concentración, para entrar al vaso recto descendente. Luego sale del vaso recto ascendente para finalmente llegar a la rama fina descendente de Henle arribando por último al TC. Se produce de esta forma la recirculación de la urea contribuyendo en el mantenimiento de la hiperosmolaridad medular. La reabsorción de la urea en los TC internos está incrementada por la presencia de ADH, por lo que, cuando existe demanda de ahorro de agua en el organismo, la reabsorción de urea aumenta, incrementando a su vez el gradiente osmótico para una mayor captación de agua. De esta manera se concentra la orina, haciendo economía de agua (Fig 42).

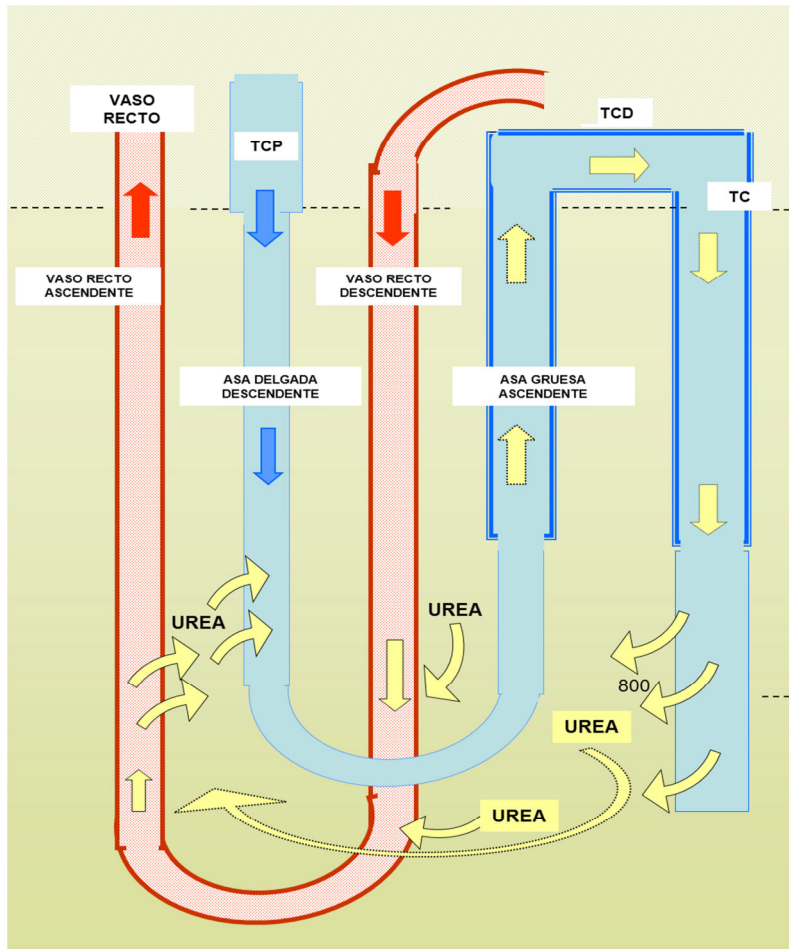


Figura 42: En esta figura puede observarse la recirculación de la urea a través del sistema tubular y de vasos rectos manteniéndose una proporción de urea en el intersticio, colaborando de esta manera en la hipertonicidad medular renal y evitando la dilución de la misma por el ingreso de agua desde el TC.

Adaptación de las células medulares a un ambiente hipertónico

Las células medulares viven en un ambiente hipertónico (hasta 1200 mOsm/L) manteniendo en forma constante el volumen celular sin deshidratarse. Esto lo logran mediante la síntesis de osmolitos orgánicos, de manera de mantener la osmolaridad intracelular igual que la

osmolaridad intersticial. Al igualarse las presiones osmóticas se evita la movilización de agua en uno u otro sentido. Los osmolitos sintetizados por las células medulares son: sorbitol, glicerofosforilcolina, inositol y betaína, regulando su concentración intracelular de acuerdo a las variaciones de la osmolaridad intersticial. Aumentando su síntesis en períodos de concentración de la orina (deshidratación, hipovolemia, etc) o disminuyendola cuando se requiere la eliminación de orina diluida (sobrehidratación, hipervolemia, etc). También puede lograrse en base a la salida al intersticio de algunos de estos osmolitos (betaína).

CAPÍTULO 4

EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE: control renal

Regulación del Equilibrio Ácido-Base

Como la concentración de H^+ influye en casi todos los sistemas enzimáticos del organismo, los cambios en el pH alteran casi todas las funciones celulares, por lo tanto es esencial que este parámetro esté regulado de forma precisa. Esto explicaría la capacidad de los organismos de registrar las variaciones del pH del medio interno y contar además con exquisitos sistemas amortiguadores. Estos mecanismos le permiten mantener el pH en un rango tan estrecho como el de 7.35-7.45 en los mamíferos y de 7.43-7.53 en las aves.

En el organismo animal tres sistemas mantienen la homeostasis ácido-base:

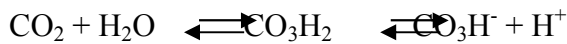
- Los amortiguadores intra y extracelulares
- Los pulmones
- Los riñones

Los dos primeros realizan correcciones rápidas del pH sanguíneo, mientras que los riñones controlan la homeostasis ácido-base más lentamente (48 a 72 horas).

Generalmente el equilibrio ácido-base requiere prevenir la acumulación de ácidos en el organismo, ya que estos, se producen de forma constante como subproductos del metabolismo celular. La utilización del oxígeno, y la formación de CO_2 como desecho dan lugar a la producción de CO_3H_2 . Otras reacciones químicas como las involucradas en el metabolismo proteico, dan origen a ácidos no volátiles que no pueden ser excretados por los pulmones como el CO_2 , sino que necesitan otra vía como la renal. Estos ácidos si bien son producidos en forma constante, su cantidad varía dependiendo de la dieta, el nivel de actividad física y otras funciones orgánicas como la lactación, la gestación y la puesta de huevos en las aves. Por lo tanto los sistemas que mantienen la homeostasis ácido-base deben adaptarse a cambios en la sobrecarga de ácidos, como también, aunque con menos frecuencia, al exceso de bases. Estas últimas también deben ser eliminadas para mantener el pH y evitar la alcalosis, situación que altera negativamente las funciones celulares.

Recordemos que los tres sistemas que mantienen el pH del organismo involucran sustancias intra y extracelulares, el sistema respiratorio y el renal. Respecto al primero de estos mecanismos cabe citar entre las sustancias tampón que lo componen: a la hemoglobina, las proteínas plasmáticas, el carbonato óseo, el fosfato intracelular y el bicarbonato del medio extracelular. Estas sustancias normalizan rápidamente el pH después de alteraciones agudas de la carga ácida, salvo que sean superadas en su capacidad amortiguadora.

El aparato respiratorio también responde con rapidez para mantener el pH normal, mediante la modificación en la velocidad de eliminación del CO₂. El aumento o disminución del CO₂ en el organismo corrige el pH, ya que si recordamos, el CO₂ en presencia de agua reacciona formando ácido carbónico el que se disocia originando protones y bicarbonato, representado en la fórmula:



Anhidrasa carbónica

El aumento de la FR y amplitud respiratoria y como consecuencia la mayor eliminación de CO₂, desvía esta ecuación hacia la izquierda y con ello la concentración de H⁺ en el medio y por lo tanto el pH aumenta. Al contrario, en estados de alcalosis la disminución de la FR y amplitud respiratoria, desvía la fórmula a la derecha aumentando la concentración de H⁺ y disminuyendo el pH. Por lo tanto los pulmones aportan una vía importante de estabilización del pH, sobre todo en respuesta a los cambios rápidos en la cantidad de ácidos.

El riñón es la tercera línea de defensa del equilibrio ácido-base. Aunque las sustancias tampón intra y extracelulares y el pulmón pueden estabilizar el pH sanguíneo, los riñones actúan eliminando realmente el exceso de H⁺ o de bases, como detallaremos más adelante.

Regulación del equilibrio ácido-base por el riñón

Los riñones regulan el equilibrio ácido-base excretando una orina ácida o básica. La excreción de una orina ácida reduce la cantidad de ácido en el líquido extracelular, mientras que una orina básica elimina bases de este compartimento líquido corporal.

Los mecanismos globales, por los cuales el riñón excreta orina ácida o alcalina, son básicamente cuatro:

1. Secreción de iones H^+ por los túbulos renales.
2. Reabsorción de iones HCO_3^- filtrados.
3. Producción de nuevos iones HCO_3^- .
4. Secreción de HCO_3^- .

Los tres primeros mecanismos están involucrados en la corrección de estados de acidosis y el cuarto en estados de alcalosis

Algunas características de estos mecanismos fueron explicados cuando analizamos en forma particular las funciones tubulares.

Secreción y amortiguación tubular de H^+ y reabsorción del HCO_3^- filtrado

La secreción de iones H^+ , como fue descrito, se realiza en el TCP fundamentalmente por el intercambio Na^+/H^+ , y en el TC, en las células intercaladas, a través de la bomba electrogénica de H^+ y la bomba ATPasa H^+/K^+ (Fig. 34-39-40)

Los H^+ secretados por los túbulos deben ser amortiguados en la luz tubular, de no ser así descendería el pH a valores tan bajos en el fluido tubular, que impediría el movimiento de H^+ hacia la luz, bloqueándose el sistema secretor de H^+ . Para que esto no suceda, existen sustancias amortiguadores en el fluido tubular como bicarbonatos y fosfatos, que provienen del FG, y otro de origen renal, también muy importante, conocido como sistema amortiguador del amoníaco.

El bicarbonato de sodio (CO_3HNa) presente en el TCP y proveniente del

FG, se disocia generando el ion bicarbonato (HCO_3^-) y el Na^+ . El Na^+ es intercambiado por la bomba Na^+/H^+ , lográndose que un H^+ ingrese a la luz tubular. Este H^+ reacciona con el ion bicarbonato para formar ácido carbónico (CO_3H_2), proceso catalizado (acelerado) por la anhidrasa carbónica (AC) presente en el borde en cepillo de las células tubulares. El CO_3H_2 se disocia en H_2O y CO_2 . El CO_2 , atraviesa libremente las membranas lipídicas ingresando a la célula tubular, donde en presencia de una AC intracelular se combina con el H_2O , formando CO_3H_2 . (Fig. 43).

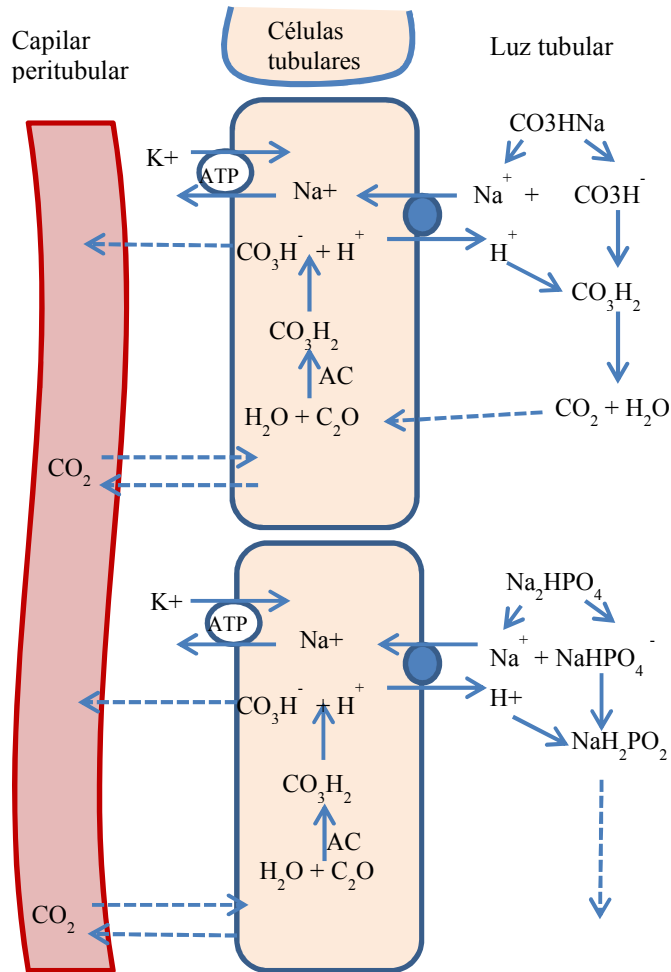


Figura 43: Representación esquemática de la secreción y amortiguación tubular de H^+ y reabsorción del HCO_3^- filtrado.

Este ácido se disocia generando un CO_3H^- (el cual difunde hacia la sangre), y un H^+ captado por la bomba Na^+/H^+ . De esta forma se excreta al túbulo un H^+ y lo que es más importante se reabsorbe un CO_3H^- , recuperándose de esta manera una base filtrada. De no mediar este mecanismo el CO_3H^- sería excretado con la orina, perdiéndose bases. En la reacción intracelular mediada por la AC, el CO_2 puede también provenir desde la sangre, originado en otros tejidos.

Un segundo mecanismo renal que permite recuperar bases y excretar protones, esquematizado también en la Fig , involucra a los fosfatos presentes en el fluido tubular, los cuales a igual que el bicarbonato provienen del FG. En la luz tubular el fosfato monoácido de sodio (Na_2HPO_4) se disocia en $\text{Na}^+ + \text{NaHPO}_4^-$. El Na^+ es intercambiado por un protón a través de la bomba Na^+/H^+ , mientras que el NaHPO_4^- por ser una molécula con carga eléctrica, no puede ingresar a la célula, permanece en la luz tubular y allí capta un H^+ formando fosfato diácido de sodio (NaH_2PO_4). Esta sal es transportada por la orina, excretándose así el exceso de H^+ . La reacción del CO_2 con el H_2O que ocurre en la célula tubular aporta a la sangre un CO_3H^- por cada H^+ que se excreta, pero que a diferencia del mecanismo anterior donde lo que ocurre es una sustitución del CO_3H^- filtrado por uno formado, en este caso se produce la adición de un nuevo CO_3H^- a la sangre.

Secreción y amortiguación tubular de H^+ y producción de nuevos HCO_3^-

El tercer sistema de amortiguación de protones en el líquido tubular es el formado por el ion amonio (NH_4^+) y el amoníaco (NH_3). El ion NH_4^+ se sintetiza a partir de la glutamina procedente fundamentalmente del metabolismo hepático de los aminoácidos. La glutamina que llega a los riñones luego de ser filtrada es transportada a las células de los túbulos proximales y distales. Una vez dentro de las células cada molécula de glutamina es metabolizada a través de una serie de reacciones catalizadas por enzimas como la glutaminasa y la deshidrogenasa glutámica para formar al final dos moléculas del ion NH_4^+ y dos de CO_3H^- . El NH_4^+ formado pasa al fluido tubular por un transporte activo secundario, sustituyendo al H^+ en el intercambiador Na^+/H^+ . El CO_3H^- es transportado a través de la membrana basolateral, junto al Na^+ reabsorbido, al líquido intersticial y de allí pasa a los capilares peritubulares. Por lo tanto por cada

molécula de glutamina metabolizada se excretan dos NH_4^+ a la orina y se reabsorben dos CO_3H^- hacia la sangre (Fig 44).

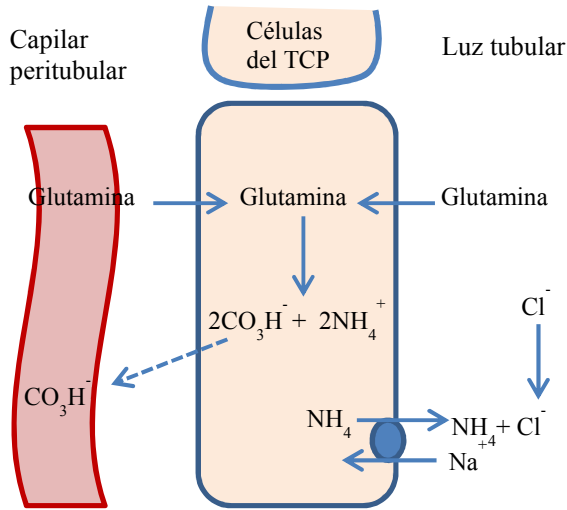


Figura 44: Representación esquemática de la Secreción de NH_4 y producción de nuevo HCO_3^- .

Es importante destacar que el CO_3H^- generado en este proceso que se incorpora a la sangre es **nuevo**. La amoniogénesis renal aumenta en caso de acidosis y es entonces un importante mecanismo de compensación renal ante una carga ácida en el organismo.

En el túbulo colector la excreción de NH_4^+ se produce por un mecanismo distinto al visto anteriormente. Los conductos colectores son permeables a NH_3 pero no al NH_4^+ . El NH_3 difunde fácilmente hacia la luz tubular donde es rápidamente protonado, esto debido a que los H^+ son secretados hacia la luz tubular por los mecanismos de secreción descritos anteriormente. Como la membrana es mucho menos permeable al NH_4^+ , este permanece en el túbulo para ser excretado con la orina como ClNH_4 . (Fig 45).

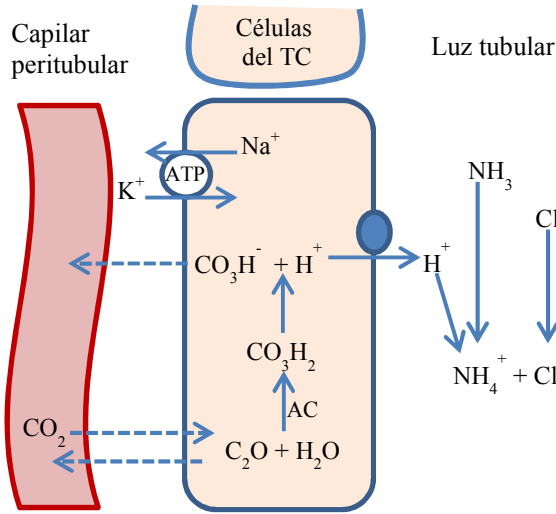


Figura 45: amortiguación de H^+ por el NH_3 secretado en el TC.

Es importante destacar que en las acidosis crónicas el metabolismo de la glutamina está estimulado, por lo tanto aumenta la formación de NH_4^+ y de nuevos CO_3H^- para usarlos en la amortiguación de H^+ . Una reducción en la cantidad de H^+ tiene el efecto inverso.

En condiciones normales la cantidad de H^+ eliminados por el sistema amortiguador del amoníaco, representa alrededor del 50 % del ácido excretado y el 50 % del CO_3H^- nuevo generado por el riñón.

Todos los mecanismos descritos hasta acá se dan en situaciones de acidosis, las cuales pueden derivar de una excesiva formación de H^+ (ejercicio físico, acidosis ruminal, metabolismo anaeróbico), por aumento en la pérdida de bases (diarreas agudas y crónicas) o retención de CO_2 (patologías respiratorias con disminución de la hematosis).

Secreción de HCO_3^-

En situaciones metabólicas de alcalosis los riñones son capaces de producir una secreción neta de bicarbonato a la luz del túbulo, a la vez que un H^+ es derivado hacia la sangre, este movimiento iónico tendería a bajar el valor del pH de la sangre. En situaciones de hiperventilación (altura sobre el nivel del mar) o por pérdida de ácidos (vómitos gástricos) el pH sanguíneo se eleva, participando el riñón en su regulación a través del mecanismo descrito y la eliminación de una orina alcalina.

CAPÍTULO 5

TRANSPORTE Y EXCRECIÓN DE LA ORINA

Transporte de la orina desde el riñón hasta la vejiga

Una vez que la orina abandona los túbulos colectores su composición no sufre cambios, de tal manera que la orina que se excreta tiene igual composición que la que fluye por el sistema excretor.

Este sistema excretor se inicia en los conductos papilares, lugar de confluencia de varios túbulos colectores. Los conductos papilares desembocan en las papilas renales. Posteriormente, la orina es volcada a los cálices menores, y a partir de aquí, sucesivamente, transita o circula por los cálices mayores, pelvis renal, uréter, vejiga y uretra. Desde los conductos papilares la orina formada no sufre modificación alguna, sino que es solo transportada para su almacenamiento en la vejiga y posterior eliminación (micción).

Un papel central en el transporte de orina desde el riñón hacia la vejiga lo cumplen los uréteres. Sus características anatómo-histológicas se corresponden con su función de transportar la orina, ya que presentan en su pared músculo liso dispuesto en haces espirales, longitudinales y circulares (no organizados en capas). Este músculo liso presenta contracciones peristálticas regulares que se dan de 1 a 5 veces por minuto, moviendo la orina hacia la vejiga, a donde entra a choros sincrónicos con cada onda peristáltica. Otra característica anatómica de gran importancia fisiológica lo constituye el sentido oblicuo en que los uréteres atraviesan la pared vesical, con lo cual se tiende a mantener los uréteres cerrados, excepto durante las contracciones peristálticas, impidiendo así el reflujo de la orina desde la vejiga, aun en ausencia de un esfínter uretero-vesical.

Al penetrar la orina a los cálices renales, los estira e incrementa su actividad de *marcapasos intrínseca* que estos poseen, esto a su vez inicia la descarga de potenciales de acción a los uréteres. Estos potenciales dan lugar al fenómeno mecánico de la contracción (ondas peristálticas). Estas contracciones son estimuladas por fibras parasimpáticas e inhibidas por las simpáticas.

Micción: vaciamiento de la vejiga urinaria

La micción es el proceso por el cual la vejiga urinaria se vacía cuando está llena. Si bien la llegada de orina a la vejiga es constante su vaciamiento es episódico. En este proceso podemos mencionar dos pasos, primero la

vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión en sus paredes supera un umbral, esto desencadena el segundo paso que es una respuesta refleja, denominado reflejo miccional que vacía la vejiga. Es un reflejo medular autónomo es decir organizado a nivel de la médula sacra, aunque centros presentes en la corteza cerebral o en el tronco encefálico pueden inhibir o facilitar su funcionalidad.

Antes de describir el reflejo miccional es importante conocer las características anatómicas e histológicas de la vejiga urinaria que sustentan los aspectos funcionales de este órgano. La vejiga es una cámara de músculo liso, en la que se diferencian dos partes: el cuerpo y el cuello.

El músculo liso de la vejiga está dispuesto en haces espirales, longitudinales y circulares. La capa circular forma el denominado *músculo detrusor*, siendo este el responsable del vaciamiento de la vejiga durante la micción. Sus fibras se fusionan entre sí de manera que existen vías eléctricas de baja resistencia de una célula a otra, lo que permite la propagación de un potencial de acción a través de todo el músculo detrusor, provocando la contracción de toda la vejiga a la vez.

En la pared posterior del cuerpo de la vejiga e inmediatamente por encima del cuello de la vejiga, se encuentra el trígono, zona triangular con el vértice orientado hacia la uretra y que se diferencia del resto del cuerpo porque su mucosa es lisa, mientras que en el resto del cuerpo vesical está plegada y forma arrugas. Los uréteres entran en la vejiga en los ángulos superiores del trígono, discurren en sentido oblicuo a través del músculo detrusor pasando por debajo de la mucosa vesical antes de vaciarse en la vejiga. El vértice inferior del trígono se abre en el cuello de la vejiga.

El cuello de la vejiga o también denominada uretra posterior, es un órgano de aspecto tubular y longitud variable (2 a 3 cm en humanos), su pared la componen las fibras del músculo detrusor entrelazado con una gran cantidad de fibras elásticas. El tejido muscular también se lo designa esfínter uretral interno, aunque no rodea la uretra, su tono permite que el cuello de la vejiga esté libre de orina, con lo cual ésta se acumula solo en la vejiga. Más allá de la uretra posterior o cuello de la vejiga, esta se continúa con la uretra, presentando a este nivel una estructura de músculo esquelético estriado (voluntario) que la rodea y que designa como esfínter vesical externo. (Fig. 46)

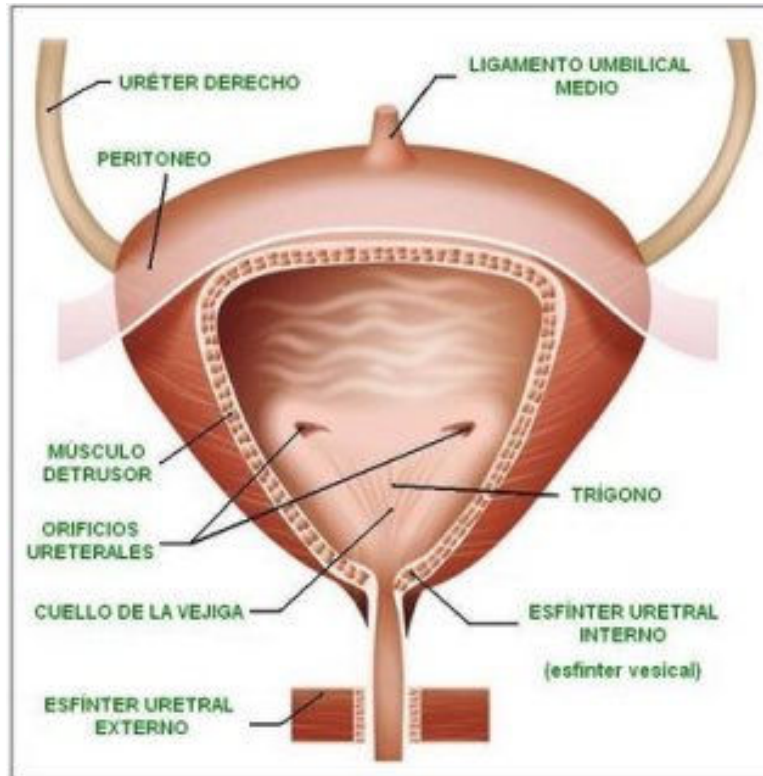


Figura 46: Esquema morfológico de la vejiga

Inervación de la vejiga

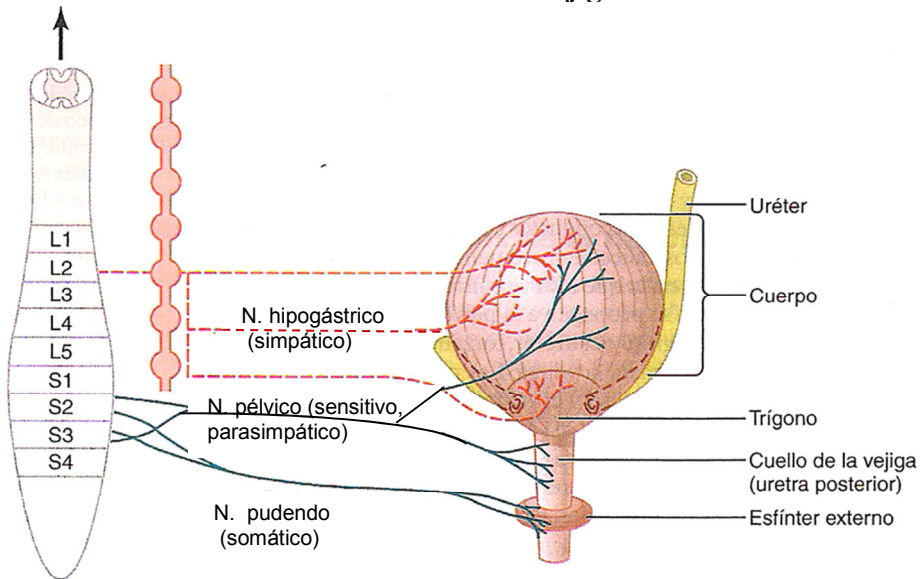


Figura 47: Representación esquemática de la inervación de la vejiga por parte del Sistema Nervioso Simpático, del Sistema Nervioso Parasimpático y del Sistema Nervioso Somático.

Como puede observarse en la figura 47 la vejiga y los esfínteres vesicales poseen una rica inervación, procedente del *Sistema Nervioso Simpático*, del *Sistema Nervioso Parasimpático* y del *Sistema Nervioso Somático*.

La principal inervación la recibe a través de los nervios pélvicos por el que discurren fibras sensitivas, encargadas de informar al centro sacro del estado de llenado de la vejiga. También por este nervio llegan fibras motoras parasimpáticas. El Núcleo Parasimpático se encuentra localizado en la médula sacra, a nivel de las metámeras S2- S4; de este núcleo parten los nervios pélvicos que inervan al músculo detrusor.

Las fibras motoras somáticas llegan al esfínter vesical externo a través de los nervios pudendos, estas fibras controlan la actividad del músculo esquelético voluntario, estimulando la contracción del esfínter uretral externo.

Una inervación menos importante está dada por los nervios simpáticos hipogástricos del segmento lumbar de la médula espinal, llegan a los vasos sanguíneos vesicales y por lo tanto tienen poco que ver con el reflejo de la micción. También son responsables de la contracción del músculo vesical que impide que ingrese semen a la vejiga durante la eyaculación. Además

se le asigna importancia a la inervación simpática en la fase de llenado de la vejiga. En esta fase producen una relajación del músculo detrusor así como la contracción del esfínter uretral interno.

La micción como dijimos antes es un *reflejo espinal*, cuyo centro se encuentra en la médula sacra, no obstante este reflejo puede inhibirse o facilitarse por centros superiores. En este reflejo participarán las vías nerviosas descriptas anteriormente.

Fase de llenado y vaciamiento de la vejiga

Fase de llenado

A medida que la orina penetra en la vejiga la presión en ella aumenta, pero por ser un músculo liso que posee mucha plasticidad, este se adapta a las variaciones de volumen (se distiende), por lo cual la presión vuelve prácticamente a su punto primitivo, provocando bajos niveles de aferencias hacia el centro de la médula sacra a través del nervio pélvico. Esta información es transmitida al sistema Nervioso Simpático, que a través del nervio hipogástrico produce una relajación del músculo detrusor así como la contracción del esfínter uretral interno; de igual manera, se produce una estimulación del Sistema Nervioso Somático, el cual a través del nervio Pudendo, activa al esfínter uretral externo, evitándose el vaciamiento vesical. Desde el tronco del encéfalo en su región lateral, también llamado "Centro de la continencia Pontino", parten fibras eferentes hacia el núcleo somático en la médula sacra, contribuyendo al aumento de la actividad del esfínter uretral externo. La fase de llenado es un proceso pasivo que depende de la musculatura lisa vesical explicado en este párrafo, a lo que se agrega la inhibición del Sistema Nervioso Parasimpático.

Al alcanzarse el volumen intravesical máximo (alrededor de 400 ml en humanos), se produce un disparo de la presión, sufriendo ésta un incremento rápido, lo cual estimula el reflejo de la micción, dando lugar a la fase de vaciamiento de la vejiga.

La relación entre el volumen y la presión intravesical puede estudiarse con la inserción de un catéter en la vejiga y registrando la presión a medida que ésta se llena. El registro de la presión intravesical versus el volumen se conoce como cistometrografía (Fig.48) La curva muestra un ligero aumento de la presión cuando la vejiga comienza a llenarse, luego hay un segmento (que corresponde a un volumen entre los 50 y 400 ml en nuestro ejemplo) casi plano donde cambios grandes en el volumen producen

modificaciones muy pequeñas de la presión. Este segmento es una manifestación de la ley de Laplace. Luego de los 400 ml el aumento de la presión es muy grande, y se percibe una sensación de plenitud de la vejiga y muchos deseos de orinar.

La Ley de Laplace dice que la presión en un órgano esférico es igual al doble de la tensión sobre la pared, dividido el radio ($P= 2T/r$). En el caso de la vejiga la tensión aumenta a medida que el órgano se llena, pero como también se incrementa el radio, la presión se modifica poco. Por lo tanto la presión aumenta solo cuando el órgano está relativamente lleno (400 ml) y el radio no aumenta ya que la vejiga alcanzó su máxima distensión.

El músculo liso de la vejiga tiene cierta actividad contráctil inherente, que se observa en el gráfico con líneas punteadas, pero las mismas desaparecen espontáneamente cuando la vejiga está parcialmente llena.

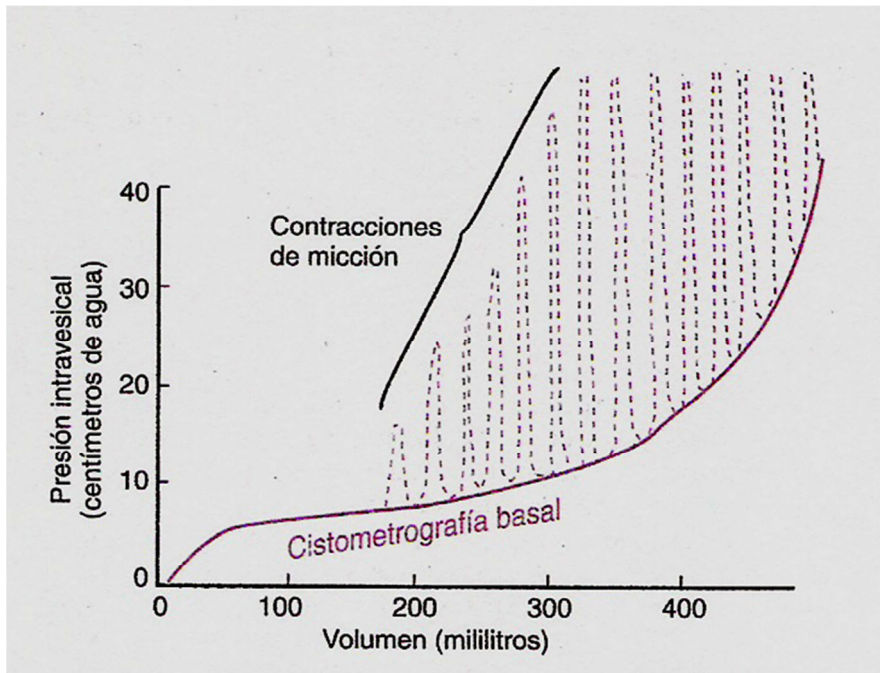


Figura 48: Cistometrografía que muestra ondas de presión causadas por los reflejos miccionales. Extraída de Tratado de Fisiología Médica de Guyton & Hall

Fase de vaciamiento

Cómo se desencadena el reflejo de la micción?

A medida que la vejiga se llena se alcanza el umbral de presión para la micción, aparecen las contracciones del músculo detrusor, estas contracciones son originadas a partir de la estimulación de receptores sensitivos de estiramiento de presión y volumen, que captan la distensión. Éstos receptores están ubicados fundamentalmente en el trígono, e informan al centro sacro a través de fibras sensitivas de los nervios pélvicos, el estado de distensión de la vejiga. Por los mismos nervios pélvicos vuelve la información por fibras parasimpáticas que provocan la contracción del músculo detrusor y la relajación del esfínter uretral interno. Una vez que el reflejo miccional es bien potente provoca otro reflejo que pasa a través de los nervios pudendos (somáticos) al esfínter externo para inhibirlo, si esto es más potente que las señales voluntarias constrictoras, se produce la micción.

Cuando se llena la vejiga, se produce una intensa actividad aferente procedente de la musculatura lisa de la vejiga, como fue descrito en el párrafo anterior, que además de informar al centro sacro de la micción se dirige también hacia centros superiores. La información es recogida en el tronco del encéfalo en su región medial, también llamada centro Pontino de la micción. De aquí, parten proyecciones eferentes hacia los siguientes núcleos:

- Núcleo Simpático inhibiéndolo y con ello se produce la relajación del esfínter uretral interno.
- Núcleo Parasimpático, estimulándolo y con ello provocando la contracción del músculo detrusor e inactivación del esfínter uretral interno.
- Núcleo Somático, inhibiéndolo, y con ello relajando el esfínter uretral externo. El resultado final de estas eferencias procedentes de núcleos superiores es la emisión voluntaria de la orina.

Este reflejo de la micción es medular y completamente autónomo, pero como explicamos puede ser inhibido o facilitado por centros superiores encefálicos. Estos centros encefálicos a los que ya hicimos referencias son:

- Centro del tronco encefálico, especialmente el de la protuberancia (*centro pontino*) en el que se diferencian dos áreas, una facilitadora

y una inhibidora del reflejo. La primera de ellas, denominada área pontina de la "micción" ó "región M", recibe aferencias procedentes de la vejiga y de éste parten proyecciones eferentes hacia el núcleo parasimpático sacro, responsable de la contracción del músculo detrusor y de la relajación del esfínter interno.

La región inhibidora también conocido como "Región L' o "Centro pontino de la continencia", envía proyecciones hacia motoneuronas del núcleo somático en la médula sacra, responsable de la contracción de los esfínteres uretrales y por tanto involucrado en la fase de llenado vesical.

- Centro en la corteza cerebral que es sobre todo inhibidor, pero pueden hacerse excitador. Se sitúa en la porción súperomedial del lóbulo frontal y forma parte del control consciente y voluntario de la micción. La corteza prefrontal envía proyecciones directas al núcleo pontino de la micción.

Estos centros encefálicos tienen varias funciones sobre la micción, tales como:

1. Mantener inhibido parcialmente el reflejo de la micción salvo que deseemos realizarla.
2. Pueden evitar la micción incluso en presencia del reflejo manteniendo el esfínter externo contraído.
3. Cuando llega el momento adecuado los centros corticales pueden facilitar la micción. Como vemos aunque es un reflejo medular, la corteza cerebral puede iniciar el proceso mediante un mecanismo aprendido.

En resumen: la vejiga tiene la misión de almacenar la orina procedente del riñón (fase de llenado) y expulsar su contenido (fase de vaciamiento) en el lugar y momento adecuado. La orina se almacena en la vejiga acomodándose ésta al contenido, gracias al tono del músculo detrusor, el cual se comporta como un órgano no muscular, manteniendo una actitud pasiva de esfera viscoelástica, siguiendo los fundamentos de la Ley de Laplace. Durante esta fase, el músculo vesical permanece inactivo y los esfínteres activados, proporcionando la *continencia*. Cuando la vejiga alcanza su límite de repleción o "umbral de micción", en nuestro ejemplo 400 ml, se desencadena el reflejo de la micción, provocándose la contracción de la vejiga para así vaciar su contenido, gracias a la contracción del músculo liso vesical al tiempo que los esfínteres se relajan (Fig. 48 - 49).

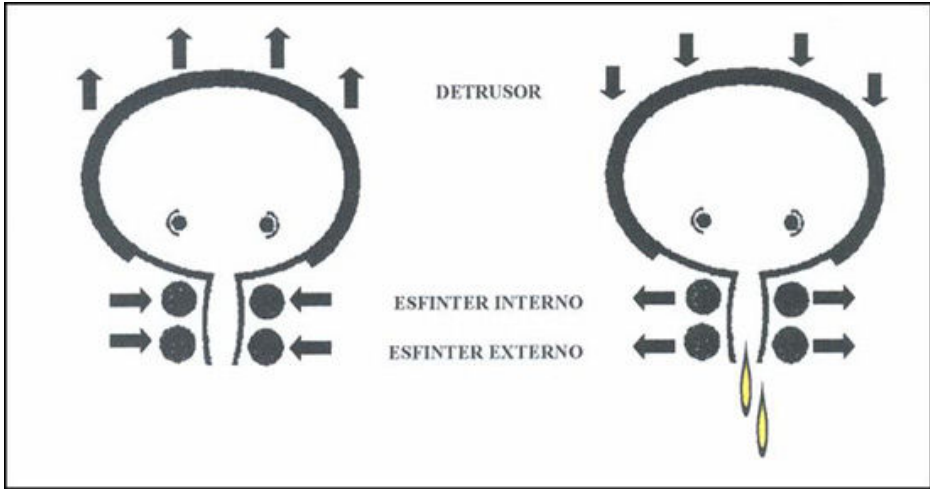


Figura 49: Esquema de diferentes momentos del reflejo miccional

El reflejo miccional es un reflejo complejo que involucra vías sensitivas y motoras, y centros medulares, protuberanciales y corticales.

Qué puede ocurrir con este reflejo cuando se lesiona la médula sacra (centro de la micción medular) o por encima de ella?

Es común que los animales sufran algún traumatismo (compresión o aplastamiento) por accidentes a nivel medular, a causa de esto puede alterarse la micción.

Si la lesión se produce a nivel de la médula sacra, se lesiona el centro de la micción medular perdiéndose la capacidad de recibir la información sensitiva del estado de llenado vesical. Esta situación ocasiona una anomalía de la micción, ya que la vejiga pierde la capacidad de vaciarse periódicamente, produciéndose su llenado máximo y el rebasamiento de la orina a través de un goteo permanente. A esto se denomina incontinencia por rebasamiento. Es importante destacar que esto ocurre a pesar de que puedan existir las conexiones eferentes motoras de la médula a la vejiga y conexiones intactas de la médula al encéfalo.

Si la lesión se produce en la médula pero por encima de la región sacra, la vejiga se vacía periódicamente ya que los componentes del reflejo medular están intactos. En este caso lo que se pierde es el control voluntario ejercido por los centros encefálicos y la micción si bien es normal, se produce en forma espontánea.

Los trastornos de la micción que analizamos hasta aquí obedecen a una etiología neurógena, pero pueden existir trastornos de la micción de origen mecánico, infeccioso o inflamatorio, asociados a la vejiga y uretra. Los signos clínicos de los problemas inflamatorios son disuria (micción dolorosa o con dificultad), polaquiuria (emisión frecuente de pequeñas cantidades de orina) y hematuria (presencia de sangre en la orina). La enfermedad inflamatoria más frecuente en los perros es la infección bacteriana de vejiga y uretra, que se puede desarrollar con carácter agudo o crónico. A veces, las causas de estas infecciones no son bacterias, sino hongos o levaduras, en especial la *Candida albicans*, que muchas veces se desarrolla de forma secundaria por el excesivo uso de antibióticos.

Los problemas de la micción de origen mecánico se relacionan con la formación de cálculos en la vejiga, esto va precedido de la aparición de cristales microscópicos (sales como fosfatos oxalatos y sulfatos entre otros). Cuando estos cristales dan lugar a formaciones macroscópicas reciben el nombre de urolitos o cálculos. Podemos decir por tanto que los cálculos son concreciones policristalinas que contienen típicamente un 90-95% de cristaloides y menos de 5-10% de matriz orgánica. A nivel clínico, cualquier perro afectado por la presencia de cálculos en su vejiga va a presentar disuria y hematuria, incontinencia urinaria, micción inoportuna e imposibilidad de orinar.

CAPÍTULO 6

REGULACIÓN RENAL DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR: VOLUMEN Y COMPOSICIÓN

INTRODUCCIÓN

Una de las necesidades de la multicelularidad es el aumento de la capacidad homeostática, entendiendo por homeostasis al mantenimiento del medio interno relativamente constante donde las células puedan vivir y funcionar. En este capítulo examinaremos una de las funciones homeostáticas particularmente valiosa para la vida: la regulación del volumen y la composición química del líquido extracelular (LEC). La porción intersticial es el medio interno de las células y la vida depende de la constancia de este “medio interno”.

Mantenimiento de la Osmolaridad y Volumen del Líquido Extracelular

Tal como hemos visto a lo largo del desarrollo de este texto, la conservación de la osmolaridad del líquido extracelular y por tanto su volumen y composición, es función principalmente de los mecanismos reguladores de la secreción de vasopresina y de la sed. La osmolaridad corporal total está en relación directa con el volumen de agua y la cantidad de sodio corporal total y en menor medida del potasio corporal total. De tal manera que cuando se producen desproporciones entre estos electrolitos y el agua, se producen cambios en la osmolaridad total, lo que resulta de alto riesgo para la conservación de la vida.

La **osmolaridad** plasmática fisiológica para los mamíferos oscila entre 280 y 295 mOsm/l, cuando se llega al valor mínimo se inhibe casi totalmente la secreción de vasopresina y los riñones excretan agua libre de solutos, al mismo tiempo que el centro de la sed se encuentra inhibido. Contrariamente a medida que alcanzamos el límite superior de la osmolaridad plasmática (295 mOsm/l), se estimula la sed con el incremento de la ingesta de agua, se aumenta al mismo tiempo la secreción de vasopresina, mediante la cual, se retiene agua a través de los riñones. Ambos mecanismos aumentan el volumen de agua corporal y diluyen los solutos, manteniendo la osmolaridad dentro del rango fisiológico.

El **volumen del LEC** depende preponderantemente de la cantidad de solutos osmóticamente activos. Como el sodio y el cloro son los iones más abundantes en el LEC y como los cambios en el cloro son secundarios al del sodio, podemos concluir que el determinante más importante del

volumen del LEC es el sodio. Así, los mecanismos que controlan el equilibrio del sodio participan en la regulación del volumen del LEC, por supuesto sin desmerecer los mecanismos que vimos en los párrafos anteriores como la sed y la secreción de vasopresina.

La Ang. II ocupa un lugar clave en la regulación de la **hipovolemia** y consecuentemente del LEC por varias de sus funciones, pero principalmente por su acción en el mantenimiento del sodio corporal por su acción directa en los túbulos renales y a través de la estimulación de la liberación de aldosterona. Si bien estas hormonas tienen como efecto directo la estimulación de la reabsorción de sodio, no son capaces de provocar cambios importantes en la concentración de este ion en el LEC. Esto se debe a que el movimiento de sodio genera movimiento de agua y por lo tanto bajo la acción hormonal se incrementa el volumen del LEC, con lo cual diluye el sodio reabsorbido y por lo tanto se modifica escasamente su concentración en el LEC. Un ejemplo de esta situación se observa en pacientes con un hiperaldosteronismo primario (tumor secretante de corteza adrenal) los cuales presentan concentraciones extremadamente elevadas de aldosterona, sin embargo la concentración plasmática del sodio solo aumenta entre 3 y 5 mEq/l por encima del valor normal (142 mEq/l).

Cuando existe **hipervolemia** con una expansión del LEC, el manejo de los solutos y del agua tienen igual valor a los visto en casos de hipovolemia. Para disminuir el volumen del LEC, además de inhibirse la sed y la secreción de vasopresina, se liberan factores natriuréticos (fundamentalmente desde el corazón) los cuales producen natriuresis (excreción de sodio por orina) y consecuentemente excreción de agua (diuresis), disminuyendo de esta manera el volumen del LEC.

Clearence, aclaramiento o depuración osmolar y de agua libre

Retomando el concepto de clearence, aclaramiento o depuración renal descrito en el capítulo 4 referido a FG y FPR, también se puede evaluar la capacidad de concentrar o diluir la orina y a través de ello la participación renal en el equilibrio hídrico, mediante el clearence, aclaramiento o depuración **osmolar y de agua libre**. Cuando la orina está diluida se excreta más agua que solutos, mientras que cuando la orina está concentrada se excretan más solutos que agua. Esto indica que el riñón tiene la capacidad de excretar agua y solutos con cierta independencia. La

orina será diluida cuando en el organismo hay exceso de agua, contrariamente será concentrada cuando el agua corporal total está disminuida (deshidratación) o la concentración de solutos aumentada. La forma de cuantificar la capacidad renal de concentrar o diluir la orina es determinando el clarence, aclaramiento o depuración **osmolar**. Este expresa la cantidad de plasma depurado del total de solutos por los riñones en un minuto. Al igual que se calcula la depuración de un soluto en particular también se puede hacer de todos los solutos.

$$\text{Depuración osmolar} = \frac{\text{VO} \times [\text{osmolaridad}]_o}{[\text{osmolarida}]_p}$$

Si la osmolaridad del plasma es de 300 mOsm/l, la osmolaridad de la orina de 600 mOsm/l y el flujo de orina de 1ml/min (0.001 l/min)

Entonces:

$$\text{Depuración osmolar} = \frac{0.001 \text{ l/min} \times 600 \text{ mOsm/l}}{300 \text{ mOsm/l}} = \mathbf{0.02 \text{ l/min}}$$

(2ml/min)

Es decir que el valor de 2 ml/min corresponde al volumen de plasma que queda completamente limpio del total solutos, por unidad de tiempo y a su paso por el riñón.

Si el valor de la depuración osmolar (2ml/min), la restamos al volumen de orina excretado por minuto, se obtiene el valor del clarence, aclaramiento o depuración **de agua libre**.

$$\text{Depuración de agua libre} = \text{VO} - \frac{\text{VO} \times [\text{osmolaridad}]_o}{[\text{osmolarida}]_p}$$

Cuando se obtiene un valor positivo significa que se está excretando un exceso de agua, contrariamente cuando es negativo los riñones están conservando agua en el organismo o eliminando un exceso de solutos.

Usando el ejemplo anterior si el flujo de orina es de 1ml/min y el aclaramiento osmolar de 2 ml/min

Entonces

Depuración de agua libre = 1 ml/min – 2ml/min= -1ml/min

Este resultado significa que los riñones están devolviendo agua sin solutos al medio interno, lo que ocurriría en una deshidratación. Por lo tanto siempre que se conserva agua la depuración **de agua libre** será negativa y la osmolaridad de la orina será mayor a la plasmática.

Si la osmolaridad de la orina es menor que la del plasma es decir que los riñones forman una orina diluída la depuración de agua libre tendrá un valor positivo, lo que indica que los riñones están extrayendo del plasma más agua que solutos y eliminándola por orina.

Uso clínicos de diuréticos

Existen numerosas afecciones que se acompañan de expansión del volumen del LEC y por ende en muchos casos están asociadas a edema e hipertensión. El tratamiento de estos casos clínicos requieren del uso de fármacos capaces de reducir el volumen del LEC, a través de la excreción renal de solutos acompañados de agua, estos fármacos se denominan diuréticos ya que aumentan el volumen de orina excretado. La mayoría de los diuréticos actúan reduciendo la absorción renal de sodio, lo que provoca una natriuresis y por efecto de ésta una diuresis. Es decir que en la mayoría de los casos el aumento de la pérdida de agua es secundaria a la inhibición de la reabsorción secundaria de sodio, porque el sodio que permanece en los túbulos actúa osmóticamente reduciendo la reabsorción de agua. La reabsorción renal de varios solutos como K^+ , Cl^- , Mg^{++} y Ca^{++} dependen en parte de la reabsorción de sodio, por lo tanto los diuréticos que aumentan la pérdida de sodio también lo hacen de estos iones asociados.

Dentro de los diuréticos más difundidos en la clínica se encuentran los

denominados **diuréticos de asa**, tales como la **furosemida**, considerado como el de mayor potencia. Esta droga reduce la reabsorción renal de $\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{K}^+$ en el segmento distal, al bloquear el cotransporte activo de estos iones. La presencia de estos solutos osmóticamente activos en la luz tubular arrastran el agua impidiendo la reabsorción de la misma. Además la inhibición de este transportador, altera el sistema multiplicador de contracorriente al reducir la absorción de sodio desde el segmento distal hacia el intersticio medular, lo que reduce la osmolaridad del líquido intersticial medular. Debido a estos efectos los diuréticos de asa alteran la capacidad renal de diluir o concentrar la orina. La dilución se altera porque al no absorberse $\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{K}^+$, estos permanecen en el túbulo junto a una mayor concentración de agua. La concentración de la orina se altera porque al reducirse la concentración de estos iones en el intersticio medular se disminuye la reabsorción de líquido en los conductos colectores, de manera que la capacidad de concentración máxima de los riñones también se reduce. Debido a estos múltiples efectos la diuresis se multiplica hasta 25 veces respecto a lo normal en pocos minutos.

Otros diuréticos si bien actúan en distintos segmentos tubulares también ejercen su efecto sobre la absorción de solutos, con similares consecuencias en el arrastre de agua visto para las furosemida. Otro ejemplo de este grupo son las **tiazidas**, son diuréticos menos potentes que la furosemida, también alteran la reabsorción de sodio y de cloro y actúan en la parte más distal de la nefrona.

Otro diurético muy usado en la clínica son los inhibidores competitivos de la Aldosterona: **las espironolactonas**. Debido a que Aldosterona tiene como efecto fisiológico aumentar la absorción de sodio en el túbulo colector cortical y promover la secreción de potasio, al estar bloqueados sus receptores, el sodio permanece en el túbulo y el potasio no es excretado. Aunque el efecto diurético de la espironolactona es leve su uso está ampliamente difundido debido a que son diuréticos “ahorradores de potasio”, considerándose la retención de potasio una gran ventaja respecto a otros diuréticos como la furosemida y tiazidas, cuyo uso debe ser controlado para evitar la hipopotasemia producto de su acción a nivel renal.

GLOSARIO

Glosario Anatómico

Pirámides renales

Lobulillo renal

Laberinto cortical

Columnas renales o de Bertín

Glosario Histológico

AGH-A = (SGA): Asa Gruesa de Henle Ascendente o Segmento Grueso Ascendente

AGH-D = (SGD): Asa Gruesa de Henle Descendente o Segmento Grueso Descendente

SDA = (AFH-A): Segmento Delgado Ascendente o Asa Fina de Henle Ascendente

SDD = (AFH-D): Segmento Delgado Descendente o Asa Fina de Henle Descendente

AH= Asa de Henle,

CR = Corpúsculo renal

TCd= Túbulo Contorneado (porción tortuosa)

TCD= Túbulo Contorneado Distal

TC= Túbulo Colector

TCp= Túbulo Contorneado (porción tortuosa)

TCP= Túbulo contorneado proximal

TRD= Túbulo Recto Distal o Asa gruesa recta ascendente de Henle

TRP= Túbulo Recto Proximal o Asa Gruesa Recta Descendente de Henle

TU= Tubo urinífero

BIBLIOGRAFÍA

1. www.biblioteca.digital.ilce.edu.mx
2. <http://emecolombia.foroactivo.com/t1479-quiz-virtual-sistema-urinario-aparato-yuxtalomerular-ira-funcion-endocrina-renal-oscar-saurith>. 04/02/11
3. Macula densa cell signaling, involves ATP release through a maxi anion channel Ph.D Bel, et al, Aparato Yuxtalomerular: emecolombia.foroactivo.com 2003
4. Aquaporins as targets for drug discovery. Neil A. Castle. Drug Discovery Today 05/2005; 10(7):485-93.
5. Phillip Darwin Bell, Jean-Yves Lapointe, Ravshan Sabirov, Seiji Hayashi, Janos Peti-Peterdi, Ken-ichi Manabe, Gergely Kovacs, and Yasunobu Okada. Macula densa cell signaling, Edited by Michael J. Welsh, University of Iowa. 2003
6. Aquaporins as targets for drug discovery. Neil A. Castle. Drug Discovery Today 05/2005; 10(7):485-93.
7. Fisiología Médica, Ganong. Kim E. Barret, PhD. Susan M. Barman, PhD. Scott Boitano, PhD. Heddwen L. Brooks, PhD. McGraw Hill Interamericana Editores. Sa. De C.V. 23° Edición. 2010.
8. Física para ciencias de la vida. David Jou. Josep Enric Llebot. Carlos Pérez García. McGraw-Hill/ Interamericana de España. S.A.U. 1994
9. Química Biológica. Antonio Blanco. Editorial El Ateneo. 2007
10. Fisiología Veterinaria. James G. Cunningham, DVM, PhD. 4° Edición, Elsevier España. 2009.
11. Física para las ciencias de la vida. Alan Cromer. Editorial Reverté S.A. 2° Edición. 2001.
12. <http://iescarin.educa.aragon.es/depart/biogeo/varios/Biologia>
Curtis El cuarto Blanco - Biblioteca Web.

13. Bases moleculares de la retención hidrosalina en la cirrosis hepática experimental: aquaporinas y transportadores renales de sodio. P. Fernández-Llama. Laboratorio de Hormonología. Hospital Clínica Provincial. Universidad de Barcelona. Institut d'Investigacions. Nefrología. Vol. XXII. Suplemento 5.
14. Diabetes insípida nefrogénica inducida por litio: el papel de las aquoporinas Mauricio J. De Castro Pretelt. Salud Uninorte, Enero-Junio, número 020 Universidad del Norte Barranquilla, Colombia pp. 59-64. 2005.
15. Lecciones de fisiología: fisiología renal repaso y correlación morfo-funcional del riñón. Elaborado por: Elsi Olaya Estefan, M.D. Profesora Titular, Fisiología.
16. Gema Ariceta Iraola y Mireia Aguirre Meñica. Tubulopatías. Nefrología Pediátrica. Hospital de Cruces. www.aeped.es/protocolos. 2008.
17. Bacha W.J. Wood L.M. Atlas color de histología veterinaria. Ed. Inter-Médica. Bs:As. 1991.
18. Banks, W. Histología veterinaria aplicada. Ed. El Manual Moderno. 2º Ed 1996.
19. Claver.J.A., I. Von Lawzewitzch. Apuntes de histología veterinaria: aparato reproductor de gallina. Ed. Hemisferio Sur.1982.
20. Claver, J.A., A.L.Saenz Mare. Lecciones de histología veterinaria: sangre. Ed. Hemisferio Sur. 1977.
21. Comercio de Toriggia. E.A. Sistema tegumentario comparado. Ed. Hemisferio. Sur.1977.
22. Dellmann,H.D. Histología veterinaria. Ed.Acribia. 2º Ed 1994.
23. de la Cruz, J.; Dauria, P.; Castagnino, R.; Ibañez, N. Atlas de histología veterinaria. Ed. UNRC. 2000.
24. Fernández Surribas j.. I. Von Lawzewitsch y colab. Lecciones de histología veterinaria. (Vol 1-2-3-4-5-6-7-8-9) Ed. Hemisferio Sur. 3º Ed.1984.
25. Geneser.P. Histología. Ed.MédicaPanamericana.2000.

26. Moreno Bravo A., Gutiérrez Gil M. H., E. Gastélum, Rosas Denys Rey Morales Salaz Arturo Fimbres Barrón SÍNDROME G LOMERULONEFRITICO.
27. Ham A. W., D.H Cormack. Tratado de histología. Nueva Editorial Interamericana. 1983.
28. Hib, J. Histología de Di Fiore, Texto y Atlas. Ed El Ateneo. 1º Ed. 2001.
29. Hib, J. Histología de Di Fiore, Texto y Atlas. Ed Promed. 2º Ed. 2009.
30. Junqueira, J.; Carneiro, L. Histología básica. Texto y atlas. Ed. Masson. 6º Ed.
31. Martoja, R.; Martoja, M. Técnicas de histología animal. Ed. Toray Mason. 1º Ed. 1970.
32. 16-Ross, M.; Romrell, L.; Kaye, G. Histología. texto y atlas color. Ed. Médica Panamericana. 5º Ed. 2011.
33. 17-Ross, M.H.; Pawlina, W. Histología. texto y atlas color con Biología Celular y Molecular. Ed. Médica Panamericana. 6º Ed. 2012.
34. 18-Gázquez Ortiz, A.; Blanco Rodríguez, A. Tratado de histología VETERINARIA. Ed. Masson. 1ª Ed. 2004.
35. 19-B. Young.; J.W. Heath. Wheather's Histología funcional. Texto y atlas color. Ed. Elsevier Science. Madrid. 4º Ed. 2002.
36. 20- Eynard, A.R.; Valentich, M.A.; Rovasio, R.A.. Histologia y embriologia del ser humano. Bases celulares y moleculares. Ed. Médica Panamericana. 4º Ed. 2008.
37. 21-Sobota.; Welsch. Histologia. Ed. Médica Panamericana. 2º Ed. 2009.
38. 22-de la Cruz, J.; Dauria, P.; Castagnino, R.; Sona, L.; Navarro, O.; Mac Loughlin, V.; Sagripanti, G. Manual Práctico de Histología Veterinaria. Ed. Fundación UNRC. 1º Ed. 2010.
39. 23-Cui, D. Histología con correlaciones funcionales y clínicas. Ed. Lippincott-Williams & Wilkins. 1º Ed. 2011.
40. 24-Montuenga Badía, L.; Ruiz, F.J.E.; González Calvo, A. Técnicas en Histología y Biología Celular. Ed. Elsevier Masson. 1º Ed. 2009.

41. 25-Gartner,L.P.;Hiatt,J.L. Histología básica. Ed. Elsevier.1ºEd. 2011
42. Unidad Urología, Andrología y Andropausia del Hospital San Camilo C\ Juan Bravo, 39 Tfno: 91.309.82.13
43. Dr. Ignacio Ortíz de Mendivil Baele: Jefe de la Unidad de Urología y Andrología, Clínica San Camilo (Grupo USP) Hospital USP San Camilo (Madrid) Colaboradores: Dr. Diego Tapia Albadalejo, Dr. Javier Acebal Lucía
44. www.monografias.com 386x250
45. Slideshare.net 638x359
46. Lookfordiagnosis.com 390x280
47. www.my-personaltrainer.it 620x387

ÍNDICE ALFABÉTICO

Ácido para amino hipúrico	87-88
Aclaramiento	84
Acuoporinas	115
ADH	113
Amoníaco	122-123
Anatomo-Histología renal	42
Angiotensina II	139
Anhidrasa carbónica	119
Asas de Henle	88
Balance túbulo glomerular	77-79
Barrera de filtración glomerular	63
Barrera de filtración glomerular	64
Betaína	116
Capilares fenestrados	63
Capilares peritubulares	60
Cápsula de Bowman	50
Células en el Túbulo conector y TC	104
Células intercalares del Tipo A y B	106
Células medulares	115
Células principales	104
Células yuxtglomerulares	78

Cistometrografía	132
Clearance	84
Clearance osmolar y de agua libre	139
Coefficiente de ultrafiltrado glomerular	73
Compartimento líquido-corporales	8
Complejo yuxtaglomerular	77
Conductos de Bellini	91
Corpúsculo renal	50
Corpúsculo renal	51-59
Cotransportador $2\text{Cl}^- - \text{K}^+ - \text{Na}^+$	101
Cuantificación de la filtración glomerular	84
Diálisis	62
Difusión	17
Diuréticos, uso clínico	141
Endomembranas	93
Endosomas	93
Equilibrio ácido-base	118
Espacio de filtración glomerular	67
Excreción	39
Fibronectina	65
Filtración glomerular	58-61- 70- 75

Flujo plasmático renal	86
Formación del filtrado glomerular	70
Formación del filtrado glomerular	69
Fosfato diácido y monoácido	122
Función renal	38
Función tubular: reabsorción y secreción	88
Glomérulo	50
Gluconeogénesis renal	41
Glutaminasa	122
Heparán sulfato	65
Hormona antidiurética	114
Inervación de la vejiga	130
Inositol	116
Intercambiadores de contracorriente	112
Intercambio entre los líquidos corporales	28
Inulina	85-86
Laberinto cortical	47
Laminina	65
Ley de Laplace	132
Llenado y vaciamiento de la vejiga	131
Lóbulo renal	46-50
Mácula densa	78

Mecanismo de contracorriente	108
Mecanismo de formación de la orina	57
Membrana basal glomerular	64
Membranas biológicas: su influencia en el pasajes de solutos	23
Mesangio extraglomerular	79
Micción	127
Músculo detrusor	128
Nefrina	68
Nefrona	47
Nefrona	47-52
Nefrona	88
Nefrona equilibrio hídrico	107
Nefronas corticales y yuxtamedulares	91
Ósmosis y presión osmótica	24
Pirámides renales	44
Podocina	68
Podocitos	64-65
Polo urinario	60
Polo vascular	59
Presión de filtrado glomerular	71
Presión hidrostática	26
Presión osmótica, osmolaridad y molaridad	31

Reabsorción de bicarbonato y de los iones K^+ y Ca^{++}	96-97
Reabsorción de glucosa y aminoácido	95
Reabsorción de péptidos y proteínas	98
Reabsorción en el TCD	102
Regulación de la eritropoyesis	41
Regulación de la formación de 1,25 dihidroxicolecalciferol	41
Regulación de la presión arterial	40
Regulación del equilibrio ácido-base	40
Regulación del equilibrio hídrico	12
Regulación del equilibrio hidroelectrolítico	39
Regulación del filtrado glomerular	76
Regulación renal del líquido extracelular	138
Renina-Angiotensina-Aldosterona	81
Secreción de ión bicarbonato	124
Secreción en el segmento grueso proximal	98
Secreción y amortiguación tubular de H^+	120
Segmento grueso distal	99
Segmento grueso proximal	92-94
Sistema tubular	47
Sistema tubular	51-52
Solutos de los líquidos intracelulares y extracelulares	13
Sorbitol	116

Tasa efectiva de filtrado glomerular	73
Transporte de la orina desde riñón a vejiga	127
Túbulo colector	88-103
Túbulo contorneado distal	91
Túbulo contorneado proximal	90-92
Urea	115
Vasos rectos	53
Vasos rectos	111
Velocidad de filtrado glomerular	71
Zónula ocludens	94



Medio interno y riñón

Una fundamentación física e histológica
de los fenómenos fisiológicos

*Mabel Bertuzzi - Pascual Dauría - Mario Salvano
Marta Bianco - Guillermo Ashworth - Osvaldo Navarro*

Con la experiencia de muchos años de docencia, cursos de capacitación y el permanente análisis y discusión en lo disciplinar, se llega a este material sobre algunos aspectos del medio interno y sobre cómo el aparato urinario trata de mantener en equilibrio ese medio interno, o sea la homeostasis.

El lector encontrará leyes de la física y estructuras anatómo-histológicas, las que viabilizan y fundamentan procesos fisiológicos del sistema renal. Las figuras, esquemas y dibujos están elegidos especialmente para una mejor comprensión del texto.

El libro es producto de un Proyecto de Investigación e Innovación para el Mejoramiento de la Enseñanza de Grado (PIIMEG) financiado por la Secretaría Académica y la SeCyT de la UNRC.