

Fisiología Renal - Parte II

ANESTESIA Tutorial de la semana 274, 12 de Noviembre de 2012 “273 Renal Physiology – Part 2”

Dr. Mattheu Gwinnutt; Dr. Jennifer Gwinnutt
Mersey Deanery, Reino Unido
Correspondencia: mgwinnutt@doctors.org.uk

Artículo Traducido por: Dr. Gustavo Lodigiani, Argentina

PREGUNTAS

- 1. Referente a los procesos de reabsorción en el tubo proximal del nefrón:**
 - a. La difusión requiere energía externa para realizarse
 - b. El transporte activo moviliza sustancias en contra de su gradiente de concentración
 - c. La reabsorción de glucosa es un ejemplo de transporte activo secundario
 - d. Toda la reabsorción comienza con la difusión de sodio desde la luz hacia las células del tubo proximal

- 2. En el tubo proximal:**
 - a. Hay múltiples capas de células para aumentar la reabsorción
 - b. El 50% del volumen del filtrado glomerular es reabsorbido
 - c. Normalmente toda la glucosa filtrada es reabsorbida
 - d. El bicarbonato es secretado

- 3. Respecto del Asa de Henle y los Vasa recta:**
 - a. Todas las asas de Henle son idénticas

- b. La rama ascendente e impermeable al agua
- c. El fluido tubular se transforma en hipotónico
- d. Los Vasa recta remueven solutos desde la médula

4. Respecto de los Tubos colectores:

- a. Todos ellos pasan a través de la médula renal
- b. Reciben 5 L/día de fluido tubular
- c. Son muy permeables al agua
- d. La Hormona antidiurética actuando en ellos produce aumento del volumen y orina diluida

INTRODUCCIÓN

La parte 1 de este artículo explica cómo la estructura del glomérulo y su flujo sanguíneo llevan a la producción de un ultrafiltrado del plasma en la Cápsula de Bowman. Este artículo explicará cómo los nefrones modificarán luego los 180 L/día del filtrado glomerular para mantener el equilibrio del agua corporal total y los electrolitos y producir la cantidad usual de orina diaria (1-1,5 L/día) para excretar los productos de desecho.

DEFINICIONES

La transformación del filtrado glomerular en orina a través de la reabsorción de electrolitos y agua por los nefrones depende de varios procesos distintos de transporte. El más importante de estos se describe abajo.

DIFUSIÓN

Las moléculas de soluto en solución están en continuo movimiento aleatorio (movimiento Browniano). El resultado de este movimiento aleatorio es que las moléculas de soluto se mueven desde un área de mayor concentración a una de menor (gradiente de concentración). Esto es difusión simple, que puede también producirse a través de una membrana, por ejemplo una membrana celular, con tal que la membrana sea permeable al soluto en cuestión.

Las membranas celulares contienen numerosas proteínas. Estas pueden tomar la forma de canales, que pueden abrirse y permitir el pasaje de iones específicos, o a través de un mecanismo que transporta sustancias específicas a través de la membrana celular. Esto es la **difusión facilitada**. Como con la difusión simple, no se requiere energía externa ya que el movimiento de solutos ocurre por un gradiente de concentración.

TRANSPORTE ACTIVO

Este proceso requiere energía para mover solutos en contra de un gradiente de concentración. El transporte activo primario depende de energía proveniente del metabolismo del ATP (adenosintrifosfato) para proveer energía a las proteínas de la membrana celular que bombean a los solutos a través de esta membrana. Este proceso de transporte activo frecuentemente bombea solutos (ej iones Na⁺) afuera de la célula, creando un gradiente de concentración entre el exterior y el interior de la célula. Si la concentración es mayor afuera de la célula, el soluto tenderá a difundir de vuelta hacia adentro disminuyendo el gradiente. Esto ocurre frecuentemente a través de proteínas de transporte específicas de la membrana celular, capaces de utilizar la acción de un soluto moviéndose según su gradiente de concentración para movilizar una segunda sustancia en contra de su gradiente de concentración. Esto es Transporte Activo Secundario. El proceso de transporte del segundo soluto no requiere energía directa de la ruptura del ATP, pero se necesita energía para establecer el gradiente de concentración del primer soluto.

TRANSPORTE PARACELULAR Y TRANSCELULAR

En el nefrón, la difusión de agua y solutos se produce a través de las células epiteliales. Los solutos y el agua pueden moverse directamente a través de estas células epiteliales (Transcelular), cruzando la membrana celular en ambos lados, o a través de las brechas entre las células (Paracelular). El movimiento por transporte activo (primario o secundario) debe ser transcelular ya que las proteínas necesarias para realizarlo están en la membrana celular.

COTRANSPORTE Y ANTIPORTE

Durante el transporte activo secundario ambos solutos se transportan a través de la membrana celular en la misma dirección (Cotransporte) o en direcciones opuestas (antiporte).

El Tubo Proximal y los Capilares Peritubulares

El tubo proximal continúa desde la Cápsula de Bowman y recibe el filtrado glomerular. El rol de este Tubo es reabsorber la mayor parte de los electrolitos y el agua que pasan por él.

Estructura del Tubo Proximal

La primera parte de este (parsconvoluta) es la responsable de la mayor parte de la reabsorción. Tiene una capa simple de células epiteliales en su luz, que están empaquetadas junto a una mitocondria para asegurar un aporte continuo de energía para el transporte activo de solutos. Una de las superficies de estas células forma la pared de la luz tubular y esta superficie luminal está cubierta por millones de pequeñas proyecciones conocidas como “borde en cepillo”. Esta disposición incrementa ampliamente el área de superficie de las células para mejorar la reabsorción.

Las células adyacentes se unen por uniones estrechas en su superficie luminal. Localizadas en el lado opuesto de las células está la superficie lateral donde existen espacios entre las células adyacentes (espacios laterales intercelulares). Adyacente a la superficie lateral de las células epiteliales hay una membrana basal y capilares peritubulares (fig.1). Los capilares peritubulares son una continuación de la arteriola eferente desde el glomérulo del mismo nefron.

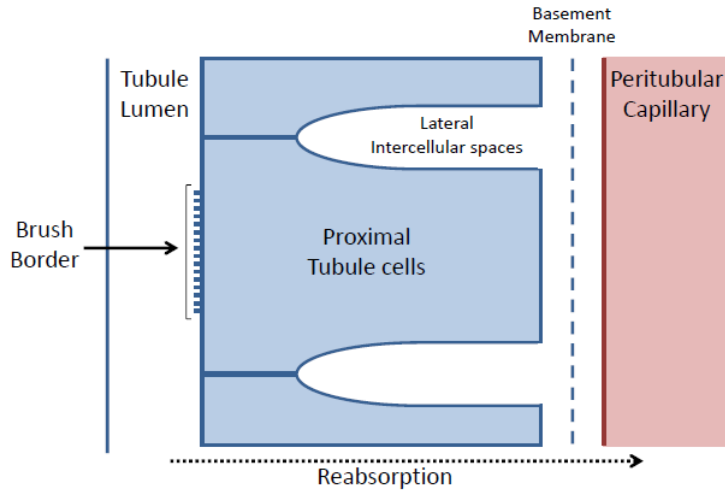


Fig. 1 Disposición de la luz tubular proximal y células epiteliales, membrana basal y capilares peritubulares.

Reabsorción en el Tubo Proximal

El tubo proximal recibe el filtrado glomerular desde la cápsula de Bowman. Reciben aproximadamente 180 L/día y reabsorben aproximadamente el 70 % (127 L/día). Las sustancias más importantes reabsorbidas en este tubo son: sodio, bicarbonato, cloro, glucosa, y agua. Este tubo también es capaz de secretar ciertas sustancias hacia la luz para ser excretadas en la orina.

Tabla 1. Sustancias manejadas en el Tubo proximal

Reabsorbidas		Secretadas
Sodio	(70%)	Ácidos orgánicos (penicilinas, tiazidas)
Agua	(70%)	Bases orgánicas (Histamina, tiamina)
Cloro	(70%)	EDTA (ac. Etilendiaminotetraacético)
Bicarbonato	(90%)	Iones hidrogeno
Urea	(50%)	
Glucosa	(100%)	
Albúmina	(100%)	

Aminoácidos
Fosfatos
Sulfatos

Tabla 1. Substancias absorbidas y secretadas en el tubo proximal; ()=porcentaje de absorción del filtrado glomerular.

Sodio

Toda reabsorción en el tubo proximal puede considerarse que comienza con el transporte activo de sodio hacia afuera de las células epiteliales hacia los espacios laterales por las Na^+/K^+ ATPasas. Estas bombas sacan 3 iones Na^+ de las células e ingresan 2 iones K^+ . Esto disminuye el Na^+ intracelular y da al interior de la célula una leve carga negativa, estableciendo de tal modo la concentración y gradientes electroquímicos para la difusión facilitada de los iones Na^+ de la luz tubular hacia las células a través de proteínas de transporte específicas (fig.2). Este movimiento de iones Na^+ puede acoplarse a la reabsorción de otros solutos (bicarbonato, glucosa, y cloro).

La concentración de K^+ intracelular es mucho mayor que la del fluido extracelular y las membranas celulares son permeables al K^+ . Más aún, el K^+ que es bombeado dentro de la célula por las Na/K ATPasas simplemente difunde nuevamente hacia afuera. El Na^+ acumulado en los espacios laterales, luego cruza la membrana basal y entra en los capilares peritubulares.

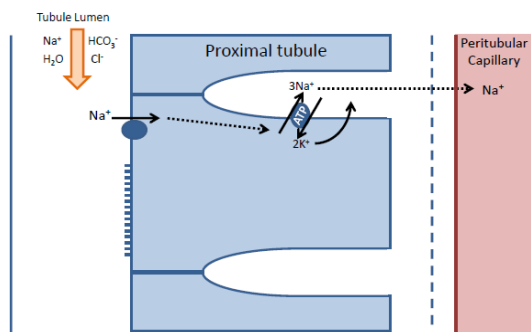


Fig.2 Pasos involucrados en la reabsorción del Na^+ .

Bicarbonato

Algunas de las proteínas transportadoras que facilitan la difusión del Na^+ hacia las células también transportan iones H^+ fuera de la misma, hacia la luz tubular. En la luz los iones H^+ se combinan con HCO_3^- para formar ácido carbónico (H_2CO_3), que rápidamente se disocia en CO_2 y H_2O . Estas reacciones son catalizadas por la enzima anhidrasacarbónica, hallada en abundancia en el borde en cepillo de las células epiteliales. El CO_2 rápidamente difunde a través de las membranas celulares hacia las células epiteliales donde la secuencia de la reacción es revertida llevando a la formación de H^+ (éste se recicla) y HCO_3^- . La $[\text{HCO}_3^-]$ dentro de las células aumenta, provocando su difusión hacia los espacios laterales (fig.3) antes de ingresar a los capilares peritubulares. Esto permite a los riñones conservar el bicarbonato corporal y es uno de los mecanismos por los cuales el riñón participa en la homeostasis ácido-base.

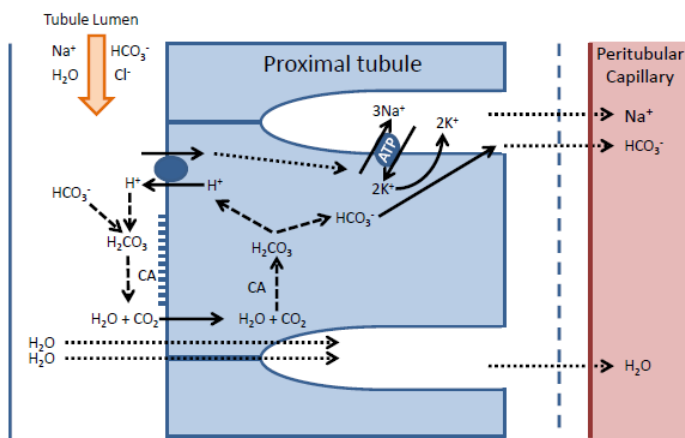


Fig.3 Pasos involucrados en la reabsorción de bicarbonato y cómo el agua es reabsorbida por osmosis con los electrolitos.

Cloro

Es reabsorbido en el tubo proximal de 2 formas. Primero un mecanismo “antiporte” bombea aniones orgánicos (HCOOH) hacia la luz a cambio de iones Cl^- . Los aniones orgánicos luego se combinan con algunos de los iones H^+ permitiéndoles ser reabsorbidos y reciclados. En 2º lugar, como los iones Na^+ y HCO_3^- son rápidamente reabsorbidos en el

tubo proximal, la $[Cl^-]$ remanente en el fluido tubular aumenta, estableciendo un gradiente de concentración para la difusión Paracelular de los iones Cl^- (fig.4).

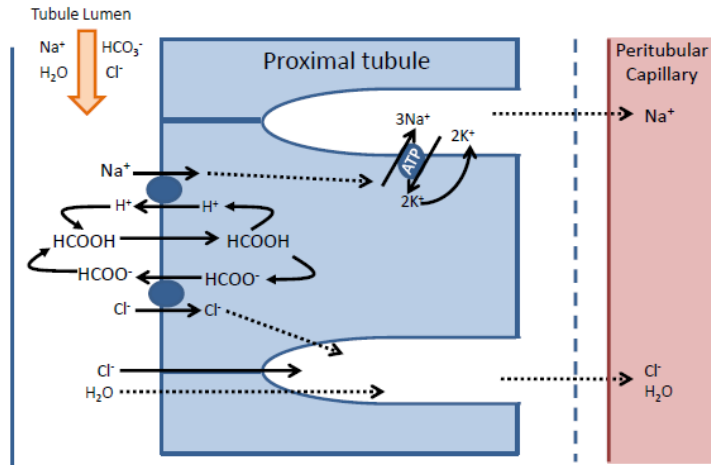


Fig. 4 Pasos involucrados en la reabsorción de Cl^- y H_2O .

Agua

Las células epiteliales en el tubo proximal son muy permeables a las moléculas de H_2O . Cada soluto reabsorbido del fluido tubular hacia los espacios laterales reducirá la tonicidad del fluido que queda por detrás en la luz y aumenta la tonicidad en los espacios laterales. El agua es, de esta forma, reabsorbida por ósmosis a través de ambos mecanismos Transcelular y Paracelular (fig. 3-4).

Glucosa

Su reabsorción está acoplada a la del Na^+ . Como se describió más arriba, se establece un gradiente para permitir la reabsorción de Na^+ del fluido tubular. A medida que los intercambiadores Na^+/H^+ participan en la reabsorción de HCO_3^- , hay también co-transporte de glucosa (transportadores Na^+ -glucosa, SGLTs). Esto acopla el movimiento de iones Na^+ según el gradiente de concentración hacia las células, con el movimiento de las moléculas de glucosa en contra de su gradiente de concentración hacia las mismas. Este es un ejemplo de transporte secundario activo. La concentración de glucosa dentro de la célula aumenta. Parte de la glucosa se utiliza para el metabolismo celular y el resto sale a través de la superficie lateral de las cel. (fig.5)

En individuos sanos toda la glucosa filtrada por el glomérulo es reabsorbida en el tubo proximal, sin otros mecanismos de reabsorción en las partes más distales del nefrón. De todas formas, como es dependiente del transporte por carriers específicos, hay una tasa máxima de reabsorción para la glucosa (llamada máximo tubular, T_m). Este mecanismo puede ser superado si hay un exceso de glucosa en el filtrado glomerular debido a una alta concentración plasmática (diabetes mellitus). Si la concentración de glucosa en plasma supera aproximadamente 10 mmol/L el T_m del tubo proximal puede superarse, no toda la glucosa será reabsorbida, permaneciendo una parte en el fluido tubular y podrá excretarse en la orina.

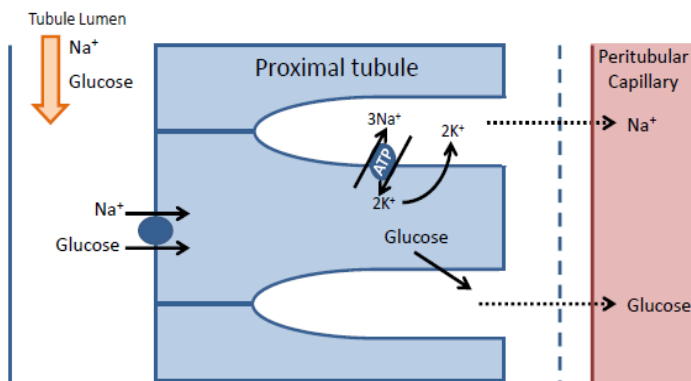


Fig.5 Representación de la reabsorción de la glucosa junto con el Na^+ .

Los Capilares Peritubulares

Son continuación de las arteriolas eferentes de los glomérulos del mismo nefrón. Tienen una muy baja presión hidrostática y una alta presión oncótica plasmática como resultado de las 2 series de arteriolas corriente arriba y la pérdida de H_2O pero no de proteínas en el filtrado glomerular (parte 1 de este artículo). La baja presión hidrostática y la alta presión oncótica favorecen la reabsorción de agua y electrolitos acumulados en los espacios laterales de nuevo hacia el plasma.

El Asa de Henle y los Vasa Recta

La función del Asa de Henle

La principal función es la producción de un medio hipertónico dentro de la médula renal para permitir la reabsorción de agua por ósmosis de los tubos colectores para retener agua en el organismo y producir orina concentrada. Paradójicamente, como parte de este proceso el asa de Henle también altera la osmolalidad del fluido tubular desde la isotonicidad con el plasma (290 mOsm/Kg H₂O) a la hipotonicidad respecto al mismo (efectivamente lo diluye). La rama descendente del asa de Henle es permeable al H₂O, y más de 30 L/día del filtrado glomerular se reabsorbe aquí. La rama ascendente es impermeable al agua.

Como se vio en la parte 1 de este artículo, hay 2 tipos de asas de Henle, cortas (85%) y largas (15%). Sólo las largas se extienden hacia la médula renal, y son sólo éstas las que tienen una participación en la producción de la hipertonicidad medular. El mecanismo que permite a las asas de Henle producir este gradiente osmótico entre la luz tubular y el intersticio medular es conocido como “Multiplicación de Contracorriente”.

Multiplicación de Contracorriente

Las células tubulares de la parte delgada de la rama ascendente contienen Na⁺/K⁺ ATPasas que bombean Na⁺ activamente hacia afuera de la célula y hacia el intersticio medular. Esto crea un gradiente de concentración desde la luz tubular hacia las células para la rabsorción de otros iones (como en el tubo proximal). En este caso lleva a la reabsorción 1 Na⁺, 1 K⁺, y 2 Cl⁻, a través de un cotransportador específico. Asimismo, como se ve en otras partes del nefrón, el K⁺ rápidamente difunde hacia afuera de las células, significando que realmente sólo el Na⁺ y el Cl⁻ son reabsorbidos (fig. 6). También la rama ascendente del asa de Henle es impermeable al agua. El resultado es deplecionar al fluido tubular de sus partículas osmóticamente activas transformándolo en hipotónico, mientras se incrementa la concentración de estas partículas en el intersticio medular, haciéndolo hipertónico.

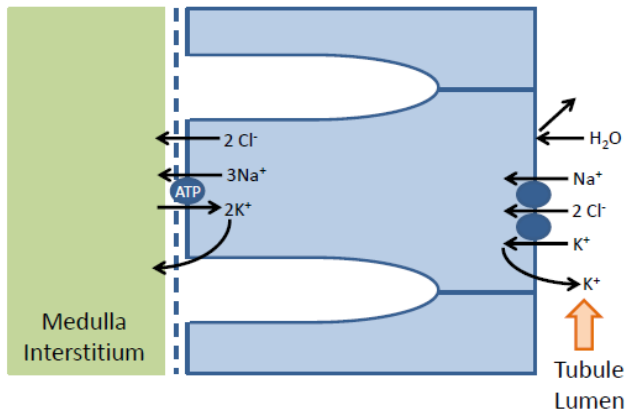
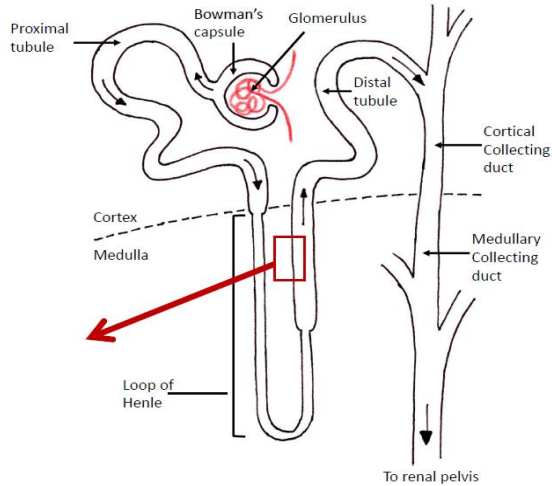


Fig.6 Reabsorción de electrolitos, no agua, hacia el intesticio medular en la rama ascendente de Henle.

La rama descendente del asa de Henle es permeable al agua e iones, y rápidamente se equilibra con el intersticio. El Na^+ y Cl^- reabsorbidos de la rama ascendente difunden hacia la rama descendente. Se establece entonces un gradiente osmótico entre las ramas descendente y ascendente del asa. Puede hallarse una diferencia en la osmolalidad entre las ramas ascendente y descendente a cualquier nivel dado dentro de la médula de alrededor de 200 mosm/Kg H_2O (fig. 7).

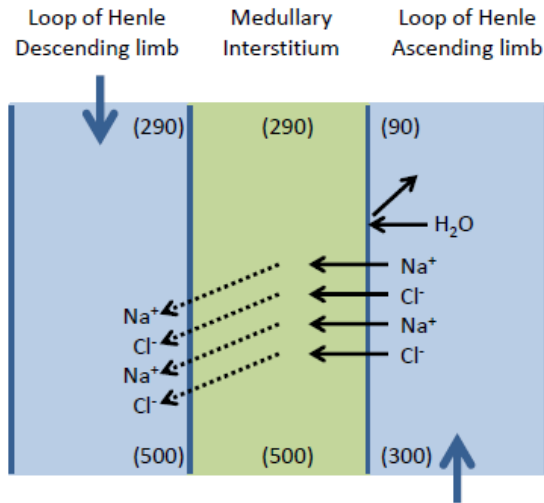


Fig. 7 Establecimiento de un gradiente osmótico entre las ramas del asa de Henle por la transferencia de Na^+ y Cl^- .

Los valores absolutos de osmolalidad en la luz e intersticio varían ampliamente hacia arriba y abajo de la médula. La constante adición de Na^+ y Cl^- al fluido de la rama descendente, lleva a un progresivo incremento en su tonicidad hasta que alcanza la punta del asa de Henle (fig.8). En la rama ascendente la tonicidad del fluido disminuye a medida que los iones Na^+ y Cl^- son reabsorbidos como se describió arriba, “atrapando” una muy alta concentración de solutos dentro de la médula. En el momento que el fluido sale del asa de Henle su tonicidad cae a aproximadamente 90 mosm/Kg H_2O .

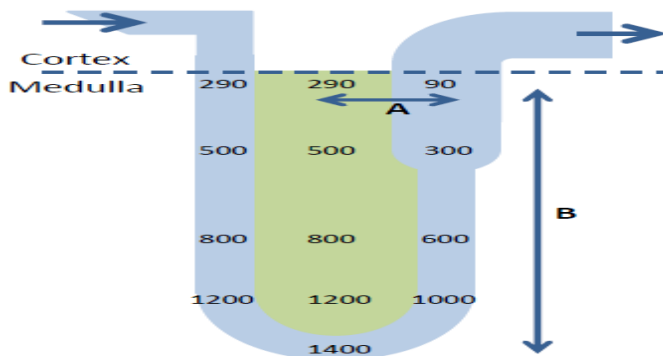


Fig. 8, se ilustra como el pequeño gradiente osmótico a cada nivel dado (A) es multiplicado en un mucho mayor gradiente (B) arriba y debajo de la médula.

Tanto como los electrolitos descritos anteriormente, una significativa contribución (hasta del 50%) a la osmolalidad final del intersticio medular proviene de la alta concentración de urea en este tejido. La urea del intersticio difunde siguiendo su gradiente de concentración hacia la rama descendente del asa de Henle, provocando una alta concentración de la misma en el fluido tubular. Este último mantiene la alta concentración de urea durante todo el trayecto hasta la parte medular del tubo colector, donde se reabsorbe bajo el control de la hormona antidiurética (ver abajo).

A través de este mecanismo la urea es reciclada y puede transformar al intersticio medular en más hipertónico aún que lo que el mecanismo de multiplicación de contracorriente lo convierte por sí solo.

Intercambio de Contracorriente

Hay una red especializada de vasos sanguíneos que imitan la disposición de las asas de Henle (fig.9). Estos vasos sanguíneos (en asa) son llamados “vasa recta”, y son necesarios para el aporte de sangre a la médula renal manteniendo los gradientes osmóticos establecidos en la médula por las asas de Henle. Si la sangre fuera aportada a la médula y asas de Henle por simples capilares rectos, el intersticio hipertónico en la profundidad de la médula podría arrastrar agua hacia afuera de los capilares por ósmosis, arruinando el trabajo del asa de Henle reduciendo el gradiente osmótico. En la rama descendente de los vasa recta el agua es arrastrada fuera de los capilares y los solutos entran para mantener el equilibrio osmótico a medida que el intersticio medular va incrementando su tonicidad. Este proceso luego es revertido en la rama ascendente de los vasa recta con el reingreso de agua en los capilares y la salida de solutos (fig.9), este es el “Intercambio de Contracorriente”. En el mismo momento el flujo sanguíneo en los vasa recta aporta nutrientes (oxígeno, glucosa), y remueve productos de deshecho (CO₂) de la médula renal. El resultado de este proceso es permitir un flujo sanguíneo a través de la médula sin alterar los gradientes osmóticos presentes.

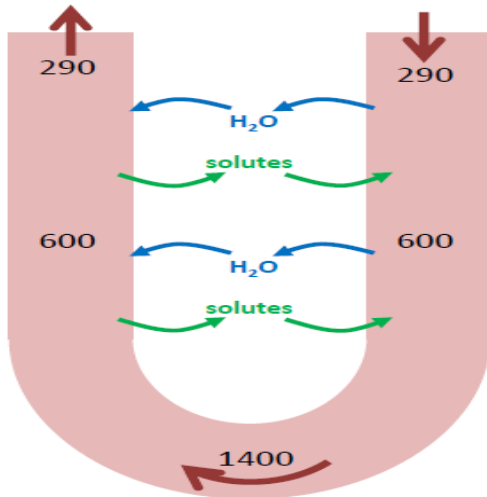


Fig.9, representación esquemática de los vasa recta, mostrando el flujo sanguíneo en dirección opuesta al flujo de fluido en el asa de Henle. Hay movimiento de H₂O y solutos hacia adentro y afuera en ambas ramas de los vasa recta, pero la osmolalidad medular no se altera.

El Tubo Distal y Colector

De los 180 L/día originales del filtrado glomerular, 127 L son reabsorbidos en los tubos proximales y 30 L más son reabsorbidos en la rama descendente del asa de Henle, dejando 23 L/día para ingresar a los tubos distales y colectores. La reabsorción de esta parte del filtrado glomerular puede modificarse dependiendo del volumen y osmolalidad del fluido extracelular. Este volumen es importante en relación al agua corporal total (más de la mitad del volumen de H₂O corporal total de un adulto promedio), y la mayor parte de este debe reabsorberse cada día para prevenir una rápida deshidratación. En adultos sanos la concentración y volumen de orina producida puede variar enormemente. El rango es de aprox. 90 mosm/Kg de H₂O y 23 L/día a su máxima dilución (sin reabsorción de H₂O en los tubos colectores), a 1400 mosm/Kg H₂O y 400 ml/día (si se absorbiera la máxima cantidad de H₂O). La osmolalidad máxima factible de la médula se reduce en los extremos de la edad. Los bebés, los niños y los ancianos, no son capaces de producir orina con tan altas concentraciones y bajos volúmenes, haciéndolos más susceptibles a la deshidratación. El tubo distal es impermeable al H₂O, pero una parte del Na⁺ y Cl⁻ son reabsorbidos aquí. El tubo colector es responsable del control de lo que sucede con estos 23L/día finales de fluido. Puede dividirse en 2 regiones, una parte en la corteza renal y otra en la médula

(fig.10). Hay muchas hormonas que actúan a este nivel, pero las 2 más importantes son la Hormona Antidiurética y la Aldosterona.

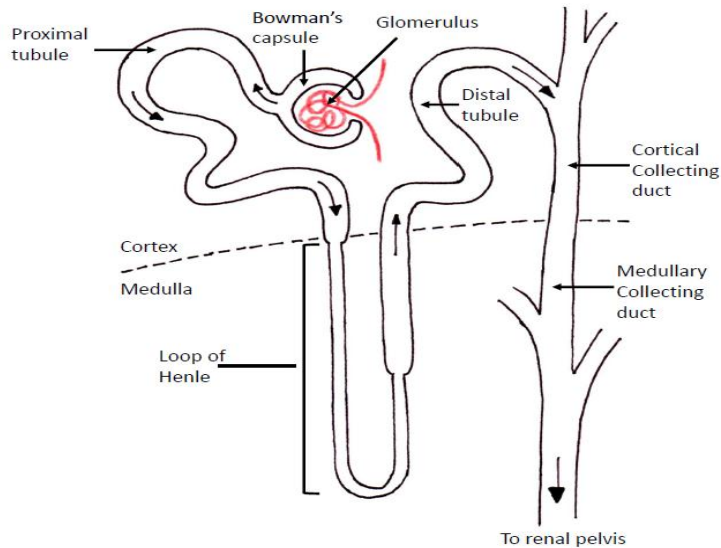


Fig. 10, disposición anatómica del tubo distal, con el tubo colector y sus regiones en la corteza y médula renal.

Hormona Antidiurética (HAD) y el control de la osmolalidad del fluido extracelular

En su estado normal los tubos colectores no son permeables al agua aunque haya un importante gradiente osmótico entre la luz y el intersticio medular que la rodea. Solo se hacen permeables al agua bajo la influencia de la HAD. Ésta es producida en el hipotálamo y secretada al torrente sanguíneo desde la pituitaria posterior, principalmente en respuesta a la osmolalidad del fluido extracelular (LEC). La HAD controla la retención o pérdida de H₂O sin electrolitos (agua libre). En todos los otros sectores del nefrón, la reabsorción de H₂O se produce con la de solutos, por lo que la osmolalidad no varía. A través de su capacidad de retener o excretar agua libre la HAD regula la osmolalidad del LEC.

Si la osmolalidad del LEC aumenta (deshidratación), aumenta la secreción de HAD. Esta se une a receptores en las superficies laterales de las células del tubo colector, llevando a un aumento de la producción de aquaporinas en estas células. Las Aquaporinas son canales protéicos especializados que se insertan en la membrana luminal de las células de los tubos colectores para hacerlos permeables al agua. Esto permite la reabsorción de agua de los tubos colectores por osmosis. La HAD también hace que las células de la parte medular del tubo colector sean permeables a la urea, permitiendo a ésta entrar al intersticio medular

donde es osmóticamente activa. Esto ayuda a transformar al intersticio medular en hipertónico para que la máxima cantidad de H₂O pueda reabsorberse desde los tubos colectores para intentar normalizar la osmolalidad del LEC. La orina producida estará muy concentrada y tendrá poco volumen.

Si la osmolalidad del LEC disminuye (luego de ingerir agua), hay una disminución en la secreción de HAD. Como resultado menos urea y H₂O serán reabsorbidas de los tubos colectores, lo que reducirá la concentración de la orina y aumentará la pérdida de H₂O, para normalizar la osmolalidad del LEC.

Aldosterona y el control de volumen del LEC

Esta hormona se sintetiza en la zona glomerular de las suprarrenales, y actúa en la parte cortical del tubo colector. Su liberación es estimulada por un incremento en la [K⁺] plasmática y también por Angiotensina II, si hay una disminución en el volumen del LEC. Una disminución del volumen del LEC (hemorragia) produce una activación del sistema nervioso simpático, disminución del flujo de sangre por las arteriolas aferentes y reducción de la TFG y del flujo de fluido tubular en el nefrón. Estos efectos estimulan la liberación de renina y en consecuencia el aumento de la concentración de angiotensina II (ver parte 1 del artículo).

La aldosterona aumenta la reabsorción de Na⁺ del fluido tubular a cambio de K⁺ y H⁺. El Na⁺ absorbido de esta manera vuelve al LEC y no lleva a la reabsorción de H₂O, ya que los tubos colectores corticales son impermeables al agua. La aldosterona actúa entonces aumentando la [Na⁺] del LEC, que luego a través de la HAD, y dependiendo de los mecanismos osmorreguladores, producirá la retención de H₂O restaurando el volumen del LEC.

RESUMEN

- El tubo proximal reabsorbe el 70% del volumen del filtrado glomerular (con el 70% de la mayor parte de los electrolitos)
- En individuos sanos el tubo proximal reabsorbe el 100% de la glucosa del filtrado
- Las asas largas de Henle producen un intersticio medular hipertónico que permite luego la reabsorción de H₂O de los tubos colectores de todos los nefrones.

- Las variaciones en el volumen y concentración de la orina dependen de lo que sucede en los tubos colectores
- Puede considerarse que la HAD regula la osmolalidad del LEC y la Aldosterona el volumen del mismo.

Respuestas

1. F, V, V, F
2. F,F,V,F
3. F, V, V, F
4. V, F, F, F

Artículo en inglés en: <http://totw.anaesthesiologists.org/wp-content/uploads/2012/11/274-Renal-Physiology-Part-2.pdf>