

Capítulo 6 PARTE 2/3

6.7 CAMBIOS EN EL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD DEL FLUIDO TUBULAR A LO LARGO DEL NEFRON

La pregunta que debemos hacernos ahora es: ¿Si la FG es constante, fija en un hombre adulto en 120 mL/min, cómo se logra una DIURESIS o volumen minuto urinario, de 10,4 mL/min en el bebedor de cerveza, y cómo es que un hombre, en su máxima capacidad de concentración urinaria, tiene un V de, por ejemplo, 0,2 mL/min?

La Fig. 6.15 muestra, de una manera muy simplificada, el volumen y la osmolaridad del fluido tubular (FT) a lo largo del nefrón. Se puede ver que, al comienzo del túbulo proximal, el volumen que pasa es de 120 mL/min, la FG, y que la osmolaridad es de 290 mOsm/L, la plasmática. Al final del túbulo proximal, el flujo se ha reducido a 42 mL/min, pero la osmolaridad se ha mantenido en 290 mOsm/l. Eso indica que EN EL TUBULO PROXIMAL HA HABIDO UNA REABSORCION ISOTONICA. ¿Cuál es el porcentaje de lo filtrado que se ha reabsorbido allí? Pues, como se $(120 - 42/120) \cdot 100 = 65\%$, El 65% del volumen filtrado se ha reabsorbido en el proximal

INDICE – Parte 2	Pág
6.7 CAMBIOS EN EL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD DEL FLUIDO TUBULAR A LO LARGO DEL NEFRON	1
6.8 LAS CARACTERISTICAS DEL TUBULO PROXIMAL Y COMO OCURRE LA ABSORCION DE AGUA Y DE SOLUTOS	2
6.9 LAS SALIDA DE AGUA EN LA RAMA DESCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO EL FLUIDO TUBULAR LLEGA A TENER 1200 mOsm/L.	4
6.10 LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO, DESPUES DE TANTO TRABAJO, EL FLUIDO TUBULAR SE HACE HIPOTONICO CON RESPECTO AL PLASMA.	8
6.11 EL TUBULO DISTAL Y COMO LAS COSAS EMPIEZAN A CAMBIAR DE ACUERDO AL BALANCE DEL INDIVIDUO.	10

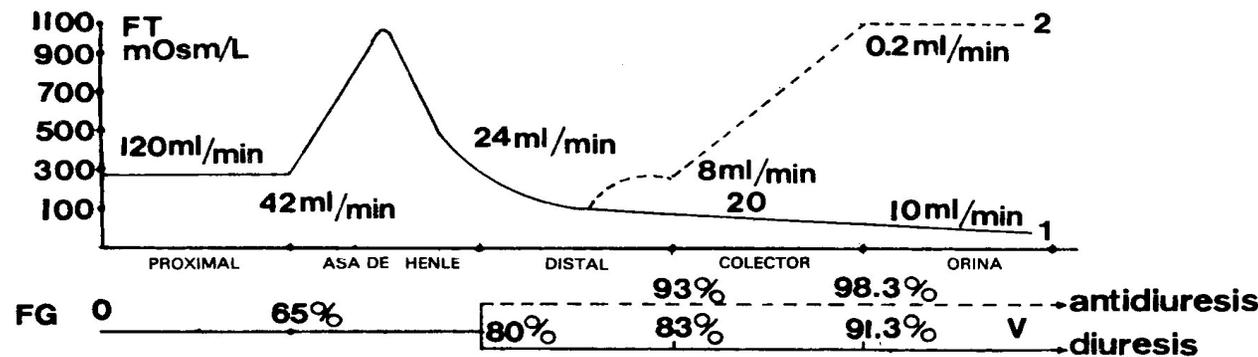


FIG 6.15 DIAGRAMA DE LOS CAMBIOS DE OSMOLARIDAD Y VOLUMEN DEL FLUIDO TUBULAR (FT) A LO LARGO DEL NEFRON. SE SEÑALAN 2 SITUACIONES EXTREMAS: ANTIDIURESIS CON UN VOLUMEN URINARIO DE DE 0,2 mL/min = 280 ml/día (CURVA 2 Y UNA DIURESIS ACUOSA DE 10 ML/min = 14,4 L/ día (CURVA 1) Redibujado de Vaner, AJ. Renal Physiology, 2nd. Edition, McGraw-Hill Book Cp. NY, 1990

Ahora, en el asa de Henle ocurre que hay una fase inicial en la que la osmolaridad del fluido tubular aumenta, hasta un máximo de 1200 mOsm/l, y una segunda fase en que la osmolaridad vuelve a disminuir hasta un valor inferior al plasmático.

El flujo del fluido tubular, al salir del asa y entrar al distal, es de unos 25 mL/min. ¿Qué quiere decir todo eso? Que si la FG era de 120 mL/min y aquí llegan sólo 25, se han reabsorbido 95 mL/min, que es un 80% de lo filtrado. Como en el túbulo proximal la reabsorción fue del 65%, aquí ocurrió una reabsorción del 15% de la FG. ¿Es, como en el proximal, una reabsorción isotónica?. No. Al comienzo del asa, como la osmolaridad de lo que va quedando dentro del tubo es mayor de 290 mOsm/L, se tiene que estar reabsorbiendo, **proporcionalmente**, más agua que solutos: el líquido que sale a través del epitelio de la pared del asa es hipo-osmótico y el líquido que va quedando en el asa se va haciendo cada vez más hiperosmótico (ver Fig. 3.4). Más adelante, la osmolaridad del FT cae, de modo que el líquido que sale en esta porción del asa tiene que tener una osmolaridad mayor que la del plasma y el líquido que queda, en consecuencia, tiene una osmolaridad menor. Siguiendo con la Fig. 6.15 en el distal y en los colectores, situados en la corteza, la osmolaridad del fluido tubular disminuye un poco más. A la altura de los colectores medulares hay 2 posibilidades:

1) si el sujeto está tomando agua en cantidad, la osmolaridad del líquido en el túbulo distal, en el colector y en la misma orina seguirá siendo bajo y el volumen minuto será alto (para seguir con el ejemplo del bebedor de cerveza, de 10,4 mL/min - curva inferior). Hubo reabsorción de agua y solutos, pero determinando que la osmolaridad de la orina sea sólo un poco inferior a la que ya tenía el FT al entrar en el distal.

2) Si, por el contrario, el sujeto no toma agua, en el túbulo distal la osmolaridad del FT sube hasta hacerse aproximadamente iso-osmótica con el plasma, mientras el flujo baja a 8 mL/min. Como por la luz tubular venía un fluido hipo-osmótico, tiene que haber salido, en esta porción, proporcionalmente, más solutos que agua. A lo largo del colector, el cambio es más brusco: sale un gran volumen de agua, la diuresis es de solo 0,2 mL/min y la osmolaridad de la orina trepa hasta 1200 mOsm/L, la misma que se alcanzaba en el asa de Henle. Claramente, salió más agua que solutos.

CLEARANCE, DEPURACION Y LA MEDIDA DE LA FILTRACION GLOMERULAR

La fórmula $U \cdot V / P$ es de uso diario en nefrología desde 1917, cuando T. Addis la enunció. Puede haber un clearance de Na^+ , de urea, de creatinina, y de cualquier otra sustancia, siempre que se la pueda medir, simultáneamente, en sangre y orina. ¿Por qué ese nombre: depuración, aclaramiento? Hay que pensar que, en ese entonces, se tenía al riñón como un órgano depurador, que eliminaba toxinas producidas por el metabolismo y, en ese sentido, se lo podía comparar con un filtro que, por ejemplo, limpia el agua de impurezas. En un filtro de ese tipo lo habitual es preguntar cuántos litros purifica por hora y no cuántos gramos de impurezas retiene. Pues bien, la fórmula $U \cdot V / P$ mide los mililitros de plasma que son depurados de una sustancia determinada en 1 minuto. En el caso de la UREA, por ejemplo, si el sujeto tiene una buena diuresis, su "depuración" es de unos 75 mL/min. Eso quiero decir que 75 mL de plasma quedan LIBRES, limpios, depurados, de urea en 1 minuto. Si una sustancia es excretada sólo por filtración glomerular, es fácil aceptar que el volumen depurado es el volumen filtrado y ese es el caso de la inulina y la creatinina. Si, además de la filtración, la sustancia es sacada del plasma por secreción tubular, el volumen depurado será mayor al que se puede obtener por simple filtración y, entonces el clearance de esa sustancia será mayor que el clearance de creatinina. Si, por el contrario, los túbulos actúan reabsorbiendo parte de lo filtrado, el volumen depurado será menor que la depuración de creatinina. Si, en un hombre adulto, se mide un $U \cdot V / P$ de creatinina de 120 mL/min y su $U \cdot V / P$ de urea es de 75 mL/min la conclusión es que la urea se está reabsorbiendo a nivel tubular. Hoy en día es mejor pensar en el riñón como un órgano regulador del volumen y composición de los fluidos corporales y no como un filtro de basuras, pero el nombre y la medida de la depuración sigue siendo muy útil para evaluar la función renal.

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER
LOS PROBLEMAS 1 Y 2 DEL FINAL DEL
CAPITULO

Como se ve, a lo largo de todo el nefrón hay, en la primera porción, una reabsorción de agua y solutos que cambia poco con la ingesta de agua. Luego, en la segunda parte, hay una opción o camino que lleva a la formación de orinas CONCENTRADAS y, otra opción, a la formación de orinas DILUIDAS, de acuerdo a lo que se necesite para mantener el balance de agua del individuo.

6.8 LAS CARACTERISTICAS DEL TUBULO PROXIMAL Y COMO OCURRE LA ABSORCION DE AGUA Y DE SOLUTOS

El epitelio del túbulo proximal está formado por células cúbicas organizadas en una capa única. En la cara luminal o apical, la membrana forma microvellosidades (Fig 6.16), que aumentan unas 40 veces su superficie. Por el lado basal, las células descansan sobre una lámina basal. En el espacio intercelular hay 4 estructuras diferentes que, de un modo u otro, "unen" a las células contiguas: uniones estrechas (zónula ocludens o tight junctions), en directo contacto con la luz tubular, uniones intermedias (zónula adherens), desmosomas y "gap" junctions. El significado funcional de cada una de ellas no está aún claramente delimitado y, como señalamos más adelante, es posible que las "uniones estrechas" no lo sean tanto.

El túbulo proximal tiene una baja resistencia eléctrica (menos de 10 ohm. cm^2), una alta permeabilidad al agua y la diferencia de potencial que se mide entre la luz y el intersticio está entre 0 y - 5 mV (lumen negativo). Si a estas características le agregamos que el túbulo proximal absorbe, por minuto, un gran cantidad de líquido y que el FT permanece isotónico, podemos decir que:

El túbulo proximal es un epitelio abierto (leaky), con una alta tasa de reabsorción de agua y solutos, pero baja capacidad de crear gradientes.

- Características de la reabsorción isotónica en el túbulo proximal

Decir que la reabsorción proximal es isotónica solamente indica que la osmolaridad del fluido que se recoge por micropunción (ver la Nota Aparte: METODOS EN FISILOGIA RENAL), al final del túbulo proximal, tiene un volumen menor al de la FG y que su osmolaridad es aproximadamente igual a la osmolaridad del FG y, por extensión, a la del plasma.

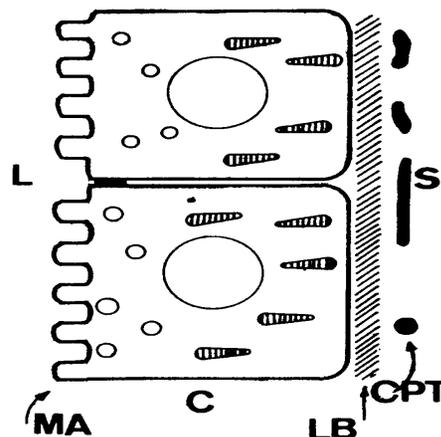


FIG. 6.16 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL EPITELIO DEL TUBULO PROXIMAL. L: LUZ TUBULAR; MA: MEMBRANA APICAL; LB: LAMINA BASAL; CPT: CAPILARES PERITUBULARES; S: LADO SANGUINEO; C: CELULAS

EL VALOR DE LA FILTRACION GLOMERULAR

El volumen de plasma que, en 1 minuto, es depurado de creatinina o de inulina es, aproximadamente, igual al volumen que se filtra por todos los glomérulos. En realidad se filtra agua y las sustancias en solución, pero no las proteínas, de modo que el volumen realmente FILTRADO es un poco menor (ver Cap.1). La cifra de 120 mL/min que es está usando en este libro es, a su vez, una generalización, ya que la FG (o tasa de filtración glomerular o volumen de filtración glomerular) varía, dentro de ciertos límites, de individuo a individuo. La manera de obtener valores comparables es expresar la FG de acuerdo a la SUPERFICIE CORPORAL. Esta se obtiene, por tablas o nomogramas o por la fórmula de DuBois y DuBois, en base a la altura y el peso, El valor de la FG que se toma como normal es de 125 mL/min en el hombre y de 110 mL/min en la mujer, AMBOS CORREGIDOS PARA 1,73 m^2 DE SUPERFICIE CORPORAL. Así, si una persona tiene 1,45 m^2 de superficie corporal y su clearance de creatinina es de 104 mL/min, su FG es el de una persona sana, ya que equivale a 125 mL/min de una persona de 1,73 m^2 de superficie corporal.

Sin embargo, la reabsorción de CADA UNA de las sustancias no es exactamente igual. Así, como se ve en la Fig 6.17, la glucosa prácticamente ha desaparecido del FT en la mitad del túbulo proximal, la concentración de bicarbonato ha caído a la mitad y la concentración de aminoácidos aún más. ¿Qué significa esto? Que ha habido una reabsorción, desde la luz tubular a la sangre, de agua y de todas las sustancias que se muestran en el gráfico, pero que ha habido una reabsorción PROPORCIONALMENTE mayor de algunas de ellas. Por el contrario, el cloruro y, en menor grado, el potasio, han tendido a permanecer en la luz tubular, por lo que su concentración allí es más alta que en el plasma. El sodio que, como sabemos, constituye el porcentaje mayor de los osmoles plasmáticos, mantiene una concentración en el FT aproximadamente igual a la del plasma. Esto indica que este ion es reabsorbido en la misma proporción en que es reabsorbida el agua.

Es importante ver, en ese mismo gráfico, lo que pasa con la urea, una sustancia que juega un papel importante en los mecanismos de concentración renal. La concentración de urea en el FT es ligeramente superior, al final del proximal, a la que tiene en plasma. Como el volumen, allí, es menor al de la FG, la urea se está reabsorbiendo, entonces, con el agua, pero ligeramente "atrasada".

- Modelos para el transporte de Na⁺ y otros solutos en el túbulo proximal

Como en el caso del epitelio intestinal (Cap.5), la absorción del Na⁺ y de otros solutos, en el túbulo proximal, está basada en un mecanismo de transporte activo que utiliza bombas de Na⁺/K⁺, ligadas a una ATPasa, localizada en la membrana basolateral, y a mecanismos, en la membrana apical, que permiten la incorporación del ion a la célula. Las bombas determinarían que la concentración intracelular de Na⁺ se mantuviera baja y la de K⁺ alta, lo que, a su vez, determinaría que el interior celular sea más negativo que la luz tubular (Cap. 2). Existiría, así, un gradiente electroquímico para el Na⁺ hacia el interior celular y el Na⁺ entraría pasivamente.

Sobre este esquema general, los modelos para el pasaje de Na⁺ a través de la membrana apical son:

a) Difusión simple y por gradiente eléctrico (electrodifusión), a través de la membrana y, posiblemente, también a través de las uniones estrechas (Fig. 6.18a)

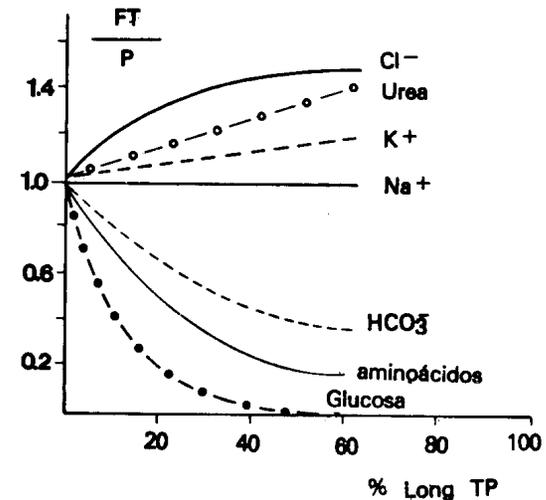


FIG. 6.17 REPRESENTACION APROXIMADA DE LOS CAMBIOS DE CONCENTRACION EN EL TUBULO PROXIMAL EN FUNCION DE SU LONGITUD

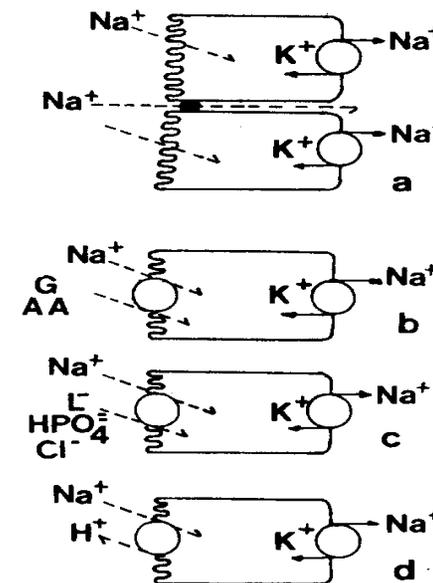


FIG. 6.18 DIATINTAS MANERAS POR LA QUE SE ABSORBE Na⁺ EN EL PROXIMAL (Explicación en el texto)

b) Cotransporte, utilizando un transportador común, con solutos orgánicos como la glucosa y los aminoácidos. (Fig 6.18b)

c) Cotransporte con aniones como lactato, fosfato y cloruro (Fig. 6.18c).

d) Intercambio Na^+ / H^+ , con reabsorción secundaria de HCO_3^- (Fig. 6.18 d). Este mecanismo tiene una importancia capital en el mantenimiento del balance ácido-base del organismo y será tratado mucho más extensamente en el Cap. 8.

Cualquiera sea el modo en que el Na^+ atraviesa el borde apical, por el principio de la electroneutralidad, debe ir acompañado por un número equivalente de aniones, en especial Cl^- y HCO_3^- que son los que están en mayor concentración. Para el bicarbonato está el mecanismo ya señalado y para el Cl^- se han propuesto los siguientes (Fig. 6.19):

a) Difusión y electrodifusión

b) Cotransporte $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$

c) Intercambio $\text{Cl}^- / \text{OH}^-$

La salida del cloruro por la membrana basolateral se haría por difusión simple o a través de un mecanismo de cotransporte con Na^+ .

- Modelo para el transporte de agua en el túbulo proximal

La cantidad de agua que los túbulos proximales absorben en un día es realmente enorme. Si allí se reabsorbe el 65% del volumen filtrado, eso representa $120 \text{ mL/min} \cdot 0,65 = 78 \text{ mL/min}$ o ¡112 litros en un día! Como los túbulos proximales transcurren por la corteza renal, que tiene una osmolaridad igual a la del plasma, y en el interior del túbulo hay un líquido con una osmolaridad también igual a la del plasma, es obvio que la reabsorción de agua ocurre sin que haya un gradiente evidente de osmolaridad.

Para explicar esta reabsorción hay varias hipótesis, aunque la más popular es la que plantea la existencia de un gradiente osmótico, creado por las bombas de Na^+ , en el espacio intercelular, un mecanismo similar al que fue descrito para el intestino (Cap. 5)

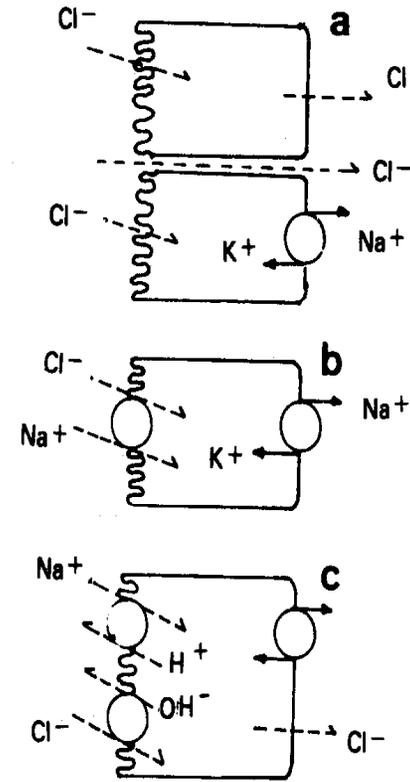


FIG. 6.19 MECANISMOS DE PASAJE DEL CLORURO EN EL EPITELIO DEL TUBULO PROXIMAL

a) Modelo del gradiente sostenido (standing- gradient)

Teniendo el túbulo proximal un epitelio abierto, preparado, como el intestino, para la absorción de grandes volúmenes de agua, resulta sencillo aplicar aquí el modelo de Diamond y Bossert (Cap. 5 – Fig. 6.20) Sin embargo, por las objeciones al modelo y el descubrimiento de las aquaporinas (ver EL MODELO DE DIAMOND – DOSSERT Y LAS AQUAPORINAS), hay que tener en cuenta otras teorías que, si bien no reemplazan la idea de un flujo de agua acoplado a un transporte de NaCl, permiten suponer la existencia de otros factores.

b) Modelo de reabsorción por presión coloido-osmótica peritubular.

Esta es una teoría originalmente descrita por C. Ludwig en 1844 y basada en lo siguiente: cuando el plasma pasa por el glomérulo, un cierto volumen, sin proteínas, pasa a los túbulos. Si la FF (fracción filtrada) es de 0,2, el plasma que sigue por la arteriola aferente tiene una concentración de proteínas que es un 20 % mayor que la de la sangre periférica. Como es este mismo plasma, rico en proteínas, el que circula por los capilares que rodean al túbulo proximal y como en la luz tubular no hay proteínas, esta diferencia de concentración de proteínas se convierte en una fuerza impulsora para el agua, llevándola desde la luz a los capilares.

Más allá de la maravillosa intuición de Herr Ludwig, los datos experimentales hacen más bien pensar que esta presión coloido-osmótica contribuiría a que el volumen de agua, ya arrastrado al espacio intercelular por un mecanismo asociado al transporte de Na⁺, sea llevado hacia los capilares. (Fig 6.21). El cálculo, muy similar al usado para describir la FG, sería:

$$J_v = L_p A (P_{cap} - P_{int}) - (P_{cap} - P_{int})$$

donde **P_{cap}** y **P_{int}** son las presiones coloido-osmóticas del capilar y el intersticio, mientras

P_{cap} y **P_{int}** son las presiones hidrostáticas del capilar y el intersticio. Este juego de presiones permitiría, también, REGULAR la reabsorción tubular. Cuando la FG aumenta, manteniéndose el FPR constante, aumenta la FF y aumenta P_{cap}, por lo que aumenta la reabsorción. Lo contrario también sería válido, por lo que se mantiene el llamado BALANCE GLOMERULO-TUBULAR.

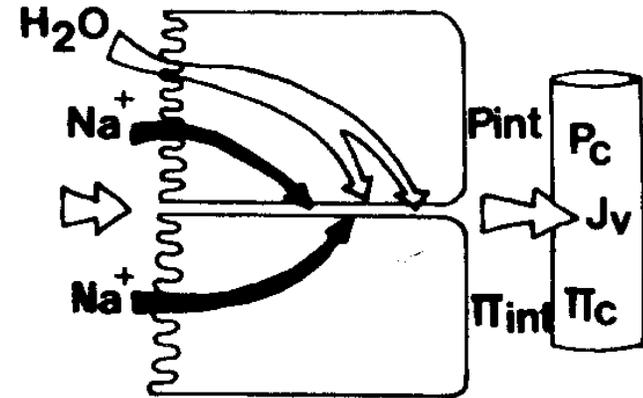


FIG. 6.20 LAS BOMBAS DE SODIO CREARIAN UNA ZONA HIPEROSMOTICA EN EL INTERSTICIO, QUE ARRASTRARIA AGUA, QUE SERIA REMOVIDA POR LOS CAPILARES POR EL JUEGO DE PRESIONES

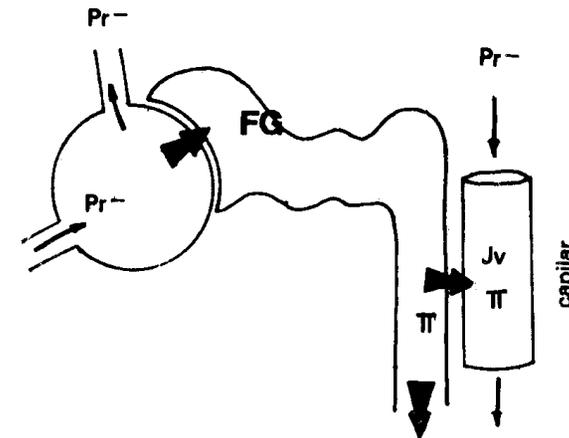


FIG. 6.21 COMO EL LA LUZ TUBULAR NO HAY PROTEINAS, APARECE UNA DIFERENCIA DE PRESION OSMOTICA (π) ENTRE EL TUBULO Y EL CAPILAR QUE DETERMINA UN FLUJO DE VOLUMEN (Jv) . UN CAMBIO EN LA FF MODIFICA EL Jv.

c) Modelo para la reabsorción proximal de agua por la existencia de una osmolaridad efectiva más baja en el fluido tubular que en el intersticio.

Esta teoría, esbozada por Andreoli y Schaffer (Am. J. Physiol. 236: F89-F96, 1979), parte de la idea que las uniones estrechas serían bastante permeables al agua y a los solutos, por lo que sería difícil que pudiera existir, en el interespacio, una zona aislada e hiperosmótica. En este modelo, la permeabilidad al agua de toda la cara apical (membrana apical y uniones estrechas) sería MUY ALTA y un pequeño gradiente osmótico sería suficiente para mover el agua. La modelo coloca al fluido tubular con una OSMOLARIDAD EFECTIVA de apenas 0,65 mOsm/kg de agua más baja que la del intersticio. ¿Que quiere decir "osmolaridad efectiva"? Es la que resulta de multiplicar la osmolaridad por el coeficiente de reflexión. Como se mostró en la Fig. 6.16, el Cl^- queda, en el fluido tubular, con una concentración ligeramente mayor que en el plasma. Midiendo el descenso crioscópico del fluido tubular y del plasma, se ve que son isotónicos, pero si el cloruro tiene un coeficiente de reflexión MENOR que el otros iones, su contribución a la osmolaridad efectiva será menor y el fluido tubular se COMPORTARIA como si fuera hipotónico.

Si bien las aquoporinas han abierto un nuevo camino, habrá que esperar que los fisiólogos renales se pongan de acuerdo sobre el modelo más apropiado y, por el momento, para los estudiantes, es mejor seguir el consejo que Esculapio nos da al final del capítulo.

6.9 LAS SALIDA DE AGUA EN LA RAMA DESCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO EL FLUIDO TUBULAR LLEGA A TENER 1200 mOsm/L.

Como ya señaláramos en la Fig. 6.15, experimentalmente, por micropunción, se ha encontrado que, al final del túbulo proximal o, lo que es lo mismo, al comenzar la rama descendente del asa de Henle, el fluido tubular tiene una osmolaridad de alrededor de 290 mOsm/L. Midiendo la osmolaridad del fluido tubular en la punta de la papila, cuando el asa de Henle "da la vuelta" se encuentra, en el hombre, que ésta es de 1200 a 1400 mOsm/l. Si aceptamos que el volumen que pasa, por minuto, al final del descendente es menor que en el proximal, lo más sencillo es suponer que, en esta parte del nefrón, ha salido, desde la luz al intersticio, proporcionalmente más agua que solutos y que por eso el fluido tubular se concentró. Como esta porción del túbulo transcurre en un medio progresivamente hipertónico (**gradiente cortico-medular**), es bastante fácil explicar esta

reabsorción preferencial de agua: bastará que el asa descendente sea muy permeable al agua y poco permeable a los solutos

- Características de la rama descendente del asa de Henle

Las células de la rama descendente se caracterizan, al compararlas con las del túbulo proximal, por tener muchas menos microvellosidades y, para muchos, uniones estrechas más cortas y menos definidas. La diferencia de potencial eléctrico entre la luz y el intersticio es prácticamente cero y la permeabilidad al Na⁺ y a la urea es baja, con coeficientes de reflexión cercanos a 1 para ambos. Por el contrario, la permeabilidad al agua es MUY alta y no se han encontrado evidencias de un transporte activo de iones. (Fig. 6.22).

En consecuencia, las condiciones están dadas para que se cumpla lo que señalamos: el agua sale de la rama descendente a medida que penetra en un intersticio hipertónico y la osmolaridad del fluido tubular aumenta hasta hacerse isosmótico con el intersticio (1200 - 1400 mOsm/L).

- En la punta de la papila, el fluido del asa descendente tiene la misma osmolaridad que el intersticio, pero no la misma concentración de Na⁺ y de urea.

En la Fig. 6.23 podemos ver que, al comenzar la rama descendente, la concentración de Na⁺ es de 140 mmol/L ~ 280 mOsm/L y la de urea es de 7 mmol/L = 7 mOsm/L. Con sólo estas dos sustancias, el fluido tubular, en ese punto, tendría 287 mOsm/L. Al llegar a la punta de la papila, el líquido del asa descendente se ha hecho iso-osmótico con el intersticio de 1400 mOsm/L. Si, como dijimos, solo ha salido AGUA por gradiente osmótico, el fluido tubular se ha concentrado, razonando solo para Na⁺ y urea, $1400/287 = 4,88$ veces. ¿Cuál sería la concentración de Na⁺ y de urea en el fluido tubular por esta salida de agua?

$$\text{Na}^+ = 280 \text{ mOsm/L} \cdot 4,88 = 1366 \text{ mOsm/L} = 683 \text{ mmol/L}$$

$$\text{Urea} = 7 \text{ mOsm/L} \cdot 4,88 = 34.2 \text{ mOsm/L} = 34,2 \text{ mmol/L}$$

Si los 1400 mOsm/L que hay en la punta de la papila están formados en un 50% por Na⁺ y sus aniones y en un 50% por urea, es fácil calcular que para formar 700 mOsm/L, la parte que aproximadamente le corresponde al Na⁺, hace falta que haya, en el intersticio, sólo 350 mmol/L de Na⁺. Como en el fluido tubular hay 683 mmol/L, hay **mayor** concentración de Na⁺ en el FT que en intersticio, el Na⁺ **tendería a**

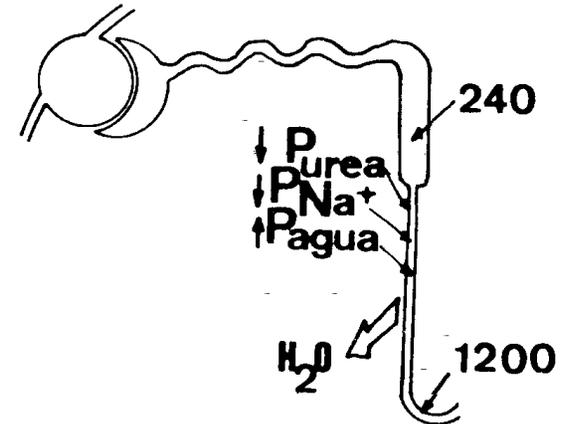


FIG. 6.22 EN LA RAMA DESCENDENTE DEL ASA DE HENLE LA OSMOLARIDAD PASA DE DE 300 A 1200 mOsm/L. ESTO SE LOGRA PORQUE LA PERMEABILIDAD ES BAJA PARA LOS SOLUTOS Y ALTA PARA EL AGUA . SIENDO LA MEDULA HIPERTONICA, EL AGUA SALE POR GRADIENTE OSMOTICO

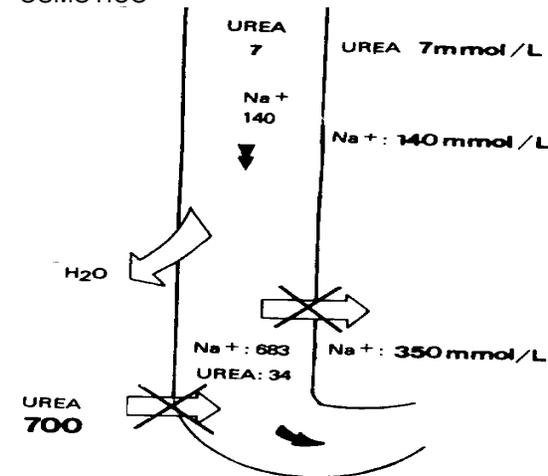


FIG. 6.23 LA OSMOLARIDAD DE LA MEDULA, EN SU EXTREMO ES DE 1400 mOsm/L (700 DE UREA + 700 DE NaCl) COMO EN EL TUBULO HAY 683 mmol/L DE SODIO, EL SODIO TIENDE A SALIR, PERO NO SALE YA QUE SU PERMEABILIDAD ES BAJA. EL GRADIENTE DE UREA ES DEL INTERSTICIO AL TUBULO, PERO NO ENTRA POR LA BAJA PERMEABILIDAD A LA UREA

salir a favor de su gradiente, hacia el intersticio, pero la baja permeabilidad al Na^+ de esta porción se lo impide. Lo mismo ocurriría, pero en sentido inverso, con la urea.

6.10 LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO, DESPUES DE TANTO TRABAJO, EL FLUIDO TUBULAR SE HACE HIPOTONICO CON RESPECTO AL PLASMA.

Si volvemos por un momento a la Fig. 6.15 y miramos el flujo y la osmolaridad del FT en el comienzo del túbulo distal o, lo que es lo mismo, a la salida de la rama ascendente, veremos que solo quedan 24 mL/min y que el fluido es hipotónico. Si en el túbulo proximal se reabsorben 78 mL/min (65% de la FG) y pasan al asa (120-78) = 42 mL/min y al distal llegan 24 mL/min, está muy claro que en el asa se reabsorben 18 mL/min más o el 15% del volumen filtrado. Esta reducción del fluido tubular podría explicarse por la salida de agua en el descendente, pero el líquido que sale del descendente es hipertónico, y el que sale del ascendente es hipotónico, de modo que en esa porción tiene que haber ocurrido algo más.

- Características de la rama ascendente del asa de Henle.

En esta porción hay que distinguir, anatómica y funcionalmente, 2 partes: la PORCION DELGADA y la PORCION GRUESA (Fig. 6.1).

La **porción delgada** es muy poco permeable al agua, pero permeable al Na^+ , al Cl^- y la urea. No se han encontrado evidencias de la existencia de una diferencia de potencial eléctrico o de transporte activo. Es una porción, entonces, apta para el equilibrio PASIVO DE SOLUTOS, por difusión. El fluido que sale de la rama descendente vimos que tiene una concentración de Na^+ y de Cl^- mayor que el intersticio, de modo que SALEN, ahora sí, a favor de sus gradientes químicos (Fig. 6.24) Se ha señalado que esta salida no es una función lineal de la diferencia de concentración, por lo que se piensa que puede existir un transportador en la membrana (difusión facilitada). La urea, por su parte, está más concentrada en el intersticio que en la luz, de modo que ENTRA.

La **porción gruesa** sigue siendo poco permeable al agua, pero el potencial eléctrico es positivo en la luz, con claras evidencias de un transporte activo a este nivel. La primera hipótesis que se manejó fue la existencia de un transporte activo de Cl^- desde la luz a sangre. Eso, como toda bomba electrogénica, arrastraría secundariamente Na^+ en el mismo sentido. Lo más aceptado actualmente es el funcionamiento

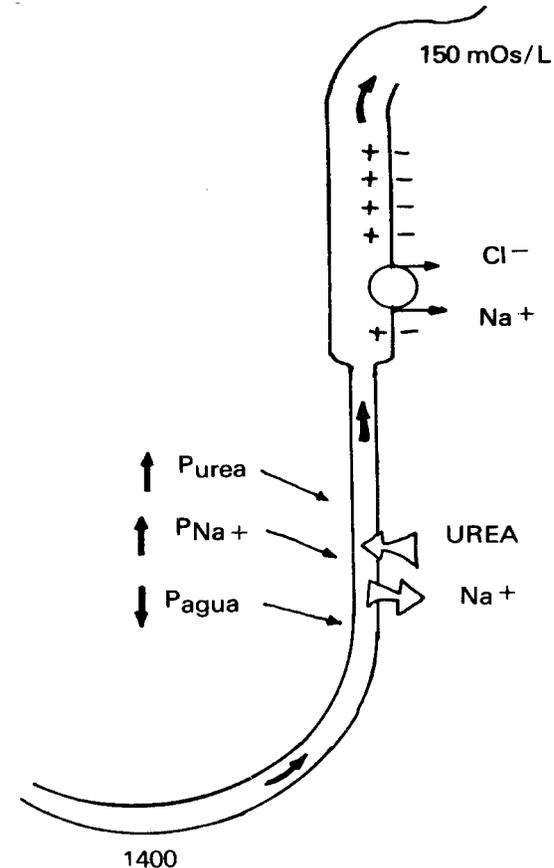


FIG. 6.24 CON LAS MISMAS CONCENTRACIONES INTRA Y EXTRATUBULARES DE LA FIG. 6.23 EL SEGMENTO ASCENDENTE DELGADO TIENE PERMEABILIDADES QUE SON ALTAS PARA LOS SOLUTOS Y BAJAS PARA EL AGUA: EL Na^+ SALE Y LA UREA ENTRA AL TUBULO. EN EL SEGMENTO GRUESO HAY UN TRANSPORTE ACTIVO QUE REABORBE NaCl . EL FLUIDO TUBULAR QUE LLEGA AL TUBULO DISTAL ES HIPOTONICO

de un sistema como el que muestra la Fig. 6.25. El Na^+ , el Cl^- y el K^+ atravesarían la membrana luminal utilizando un transportador. La fuerza impulsora sería el gradiente electroquímico del Na^+ , ya que la concentración de Na^+ en el interior celular es bajo y el potencial eléctrico es negativo. Es, entonces, un cotransporte. Nótese que por este mecanismo entran 2Cl^- , 1Na^+ y 1K^+ , de modo que es NEUTRO. En la membrana basolateral, la bomba de Na^+ / K^+ , "movida" por la hidrólisis del ATP, saca el Na^+ de la célula e introduce K^+ . El K^+ y el Cl^- saldrían hacia el intersticio, por gradiente de concentración, en la misma proporción que entraron: 2Cl^- por 1K^+ . Como, por la bomba, sale 1Na^+ , la salida es neutra también. El potencial positivo en la luz tubular, negativo en el intersticio, se explicaría por las diferencias de permeabilidad, como en los potenciales de difusión.

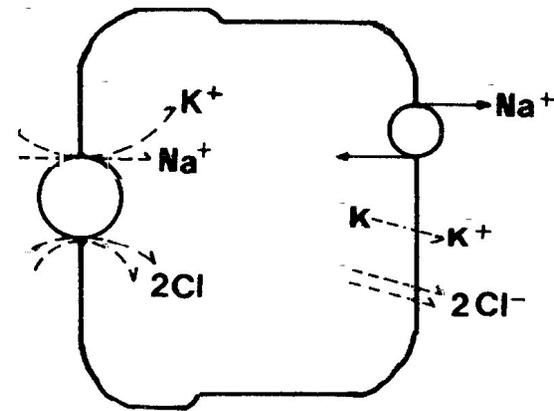


FIG. 6.25 MECANISMO PARA LA REABSORCION DE IONES EN EL SEGMENTO GRUESO DE LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE

En resumen, en la porción delgada del asa ascendente de Henle ocurre una salida PASIVA de solutos y en la porción gruesa una salida ACTIVA de solutos. Si las dos acciones se suman, queda explicado porque la osmolaridad del fluido tubular, al entrar al túbulo distal, es de unos 150 mOsm/L, cuando había salido de la rama descendente con 1400 mOsm/L.

- La concentración de urea al final de la rama ascendente del asa de Henle

Como puede verse en la Fig. 6.26, al final de la rama ascendente del asa de Henle, la concentración de todos los iones está por debajo de su valor en el plasma y en el filtrado glomerular. La urea, en cambio, tiene una concentración que es varias veces superior a la plasmática. Esto es debido a dos factores: la salida de agua desde la luz tubular al intersticio y la entrada de urea desde el intersticio a la luz tubular.

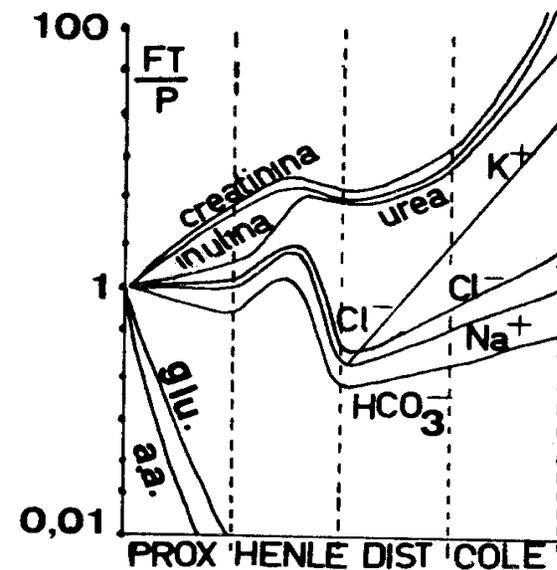


FIG. 6.26 CAMBIOS EN LA CONCENTRACION DE SOLUTOS EN LOS SEGMENTOS DEL NEFRON. NOTESE LA REABSORCION CASI TOTAL DE GLUCOSA Y AMINOACIDOS AL FINAL DEL PROXIMAL LAS CONCENTRACIONES DE INULINA Y CREATININA AUMENTAN POR REABSORCION DE AGUA. LA UREA AUMENTA POR ENTRADA DE UREA (Redibujado de Guyton AC, "Tratado de Fisiología Médica, 6ta. Ed. Interamericana, 1984)

6.11 EL TUBULO DISTAL Y COMO LAS COSAS EMPIEZAN A CAMBIAR DE ACUERDO AL BALANCE DE SODIO Y DE AGUA DEL INDIVIDUO.

Volvamos ahora a la Fig. 6.14. Allí podemos ver que, como lo señalamos en un párrafo anterior, al entrar al túbulo distal, el volumen minuto del fluido tubular se ha reducido hasta ser sólo un 20% del volumen filtrado y su osmolaridad es inferior a la plasmática. En la primera parte del túbulo distal el volumen se sigue reduciendo y la osmolaridad sigue bajando y esto es más o menos independiente del estado de hidratación del individuo. En la segunda porción del distal, ya cerca del colector, si la persona está en balance negativo de agua, la osmolaridad del fluido del túbulo distal sube, acercándose a la

isotonicidad. ¿Qué es lo que puede haber pasado allí, que explique estos cambios? Lo más simple, como ya hemos razonado otras veces, es que se esté reabsorbiendo PROPORCIONALMENTE más agua que solutos. ¿Quién, cómo se decide si se sigue el camino de la dilución (curva 1) o el de la concentración (curva 2)? Lo decide la acción, sobre el epitelio, de la HORMONA ANTIDIURETICA (ADH), cuyas características generales ya vimos en el Cap. 4.

La concentración de Na^+ y K^+ en el fluido del tubulo distal, en su última porción, es también diferente al de la rama ascendente: la concentración de Na^+ ha disminuido y la de K^+ ha aumentado (Fig 6.26). Estos cambios están regulados por la acción de otra hormona que también conocemos: la ALDOSTERONA que estimula la reabsorción de Na^+ y, por lo tanto, hace que su concentración en el fluido tubular disminuya. Simultáneamente, estimula la secreción de K^+ , por lo que su concentración intratubular aumenta.

- Características del tubulo distal

En su primera porción el tubulo distal mantiene algunas características similares a la rama ascendente del asa de Henle: hay una diferencia de potencial eléctrico que es positiva en la luz y la permeabilidad al agua es baja.

En la segunda porción, cercana al colector, las cosas son diferentes y hay que considerar, por separado, la permeabilidad al agua y la reabsorción de iones .

- Permeabilidad al agua de la segunda porción del distal y la influencia de la ADH

Si el sujeto esta tomado bastante agua y mantiene su osmolaridad extracelular por debajo de 290 mOsm/L, la permeabilidad al agua de este segmento del nefrón es baja. Si esta deshidratado o, simplemente, tiene la osmolaridad plasmática por encima de 290 mOsm/L, la permeabilidad al agua es mayor. ¿Debido a qué? A que se está liberando, a nivel de hipófisis, ADH, que abrirá nuevos canales o poros para el agua en la membrana apical de las células del túbulo distal. Si el FT del distal tiene, en su primera parte, una osmolaridad más baja que la del plasma, debemos entender que estos túbulos transcurren, en especial su parte final, por la corteza. Allí la osmolaridad es de 290 mOsm/L, y el agua tenderá a salir del túbulo por gradiente osmótico y el fluido tubular se concentrará.

METODOS EN FISIOLOGIA RENAL

Para saber cómo funciona el riñón hay que tener, antes que nada, información sobre QUE ES LO QUE HACE. Eso es relativamente sencillo ya que sólo hay que medir, en distintas condiciones, el volumen y la composición de la orina. Se dirá, comparándola con el plasma, que el riñón está concentrando, diluyendo, etc. Mucho más difícil es decir COMO LO HACE. Para ello hay que saber qué pasa en cada uno de los segmentos renales. Una primera información se obtiene por la técnica de DEPURACION o CLEARANCE, sobre la que se insistió en este capítulo ya que es la única que se puede usar en clínica, y que nos informa si la sustancia se está excretando solo por filtración, por filtración y posterior reabsorción o por filtración y secreción tubular. En animales de experimentación se puede conocer el comportamiento de algunos segmentos tubulares por MICROPUNCION. Esta técnica consiste en exponer, con el animal anestesiado, su riñón y, con una micropipeta, tomar muestras del fluido tubular o de la sangre de aquellos túbulos o vasos sanguíneos que están en la superficie del riñón. Se los ve con una lupa o microscopio, las micropipetas tienen menos de 10 μm de punta y son llevadas a su posición por medio de micromanipuladores. Una variante es la MICROPERFUSION de segmentos tubulares, en la que se conoce exactamente la composición del líquido inyectado. Las muestras se obtienen en un punto del túbulo más allá del punto de inyección y los cambios de volumen y composición nos permitirán saber que pasó en ese segmento. Gran parte de la información sobre las permeabilidades del segmento descendente y ascendente ha venido de la técnica del TUBULO AISLADO Y PREFUNDIDO ya que estos segmentos no son accesible desde la superficie renal. El segmento tubular es disecado y suspendido en un medio apropiado y con dos micropipetas, una en cada extremo, se perfunde el segmento. Se puede saber así la que entra y lo que sale y calcular flujos, permeabilidades, etc. El aislamiento de proteínas de membrana, ya sea canales de agua o transportadores de iones o glucosa es otra técnica usada en el estudio de la fisiología renal.

- Bomba de Na^+ / K^+ en la segunda porción del distal y la influencia de la aldosterona

En esta parte del nefrón hay un cambio muy importante en las características eléctricas y de transporte: la diferencia de potencial es ahora de - 50 mV, con la luz tubular negativa y el intersticio positivo, su resistencia eléctrica es mas alta que en el proximal (5 ohm.cm² en el proximal y 300 ohm.cm² en el distal) y todas la evidencias indican que hay bombas de Na^+ / K^+ que mueven, activamente, iones desde la luz a la sangre (absorción) y desde la sangre a la luz (secreción).

a) La absorción de Na^+ del distal. Experimentalmente se demuestra que hay un flujo neto de Na^+ desde la luz a la sangre en la segunda porción del distal y que éste se hace mediante el mecanismo que ya conocemos (Fig. 6.27)

ENTRA, a la célula, a través de la membrana apical, pasivamente:

- 1) A favor de un gradiente eléctrico, ya que el interior celular es más negativo que la luz tubular.
- 2) A favor de un gradiente de concentración, porque la concentración intracelular de Na^+ es más baja que el FT.

SALE de la célula, a través de la membrana basolateral, activamente, por las bombas de Na^+ - K^+ .

La aldosterona, a través de la síntesis de una proteína específica, aumenta el flujo de Na^+ desde el interior celular a la sangre, lo que haría que la concentración intracelular de Na^+ fuera aún más baja. Esto, a su vez, determina un aumento de la entrada apical de Na^+ y, consecuentemente, un aumento del flujo transepitelial de Na^+ . Esto no quiere decir que en ausencia de aldosterona el Na^+ no es reabsorbido en el distal: simplemente que cuando la concentración de aldosterona circulante aumenta, la reabsorción distal de Na^+ también aumenta.

¿Cuáles son los factores que hacen que la concentración plasmática de aldosterona, en un momento dado, aumente? Son varios, (ver la Nota Aparte: LAS SEÑALES PARA LA SECRECIÓN DE ADH Y DE ALDOSTERONA), pero para lo que estamos explicando aquí, la relación más importante es con la INGESTA y el BALANCE DE Na^+ : si comemos menos sal o, por alguna razón, entramos en balance negativo de Na^+ , la secreción de aldosterona y, consecuentemente, la reabsorción de Na^+ también aumenta. Inversamente, un balance positivo de Na^+ hace que disminuya la secreción de esta hormona.

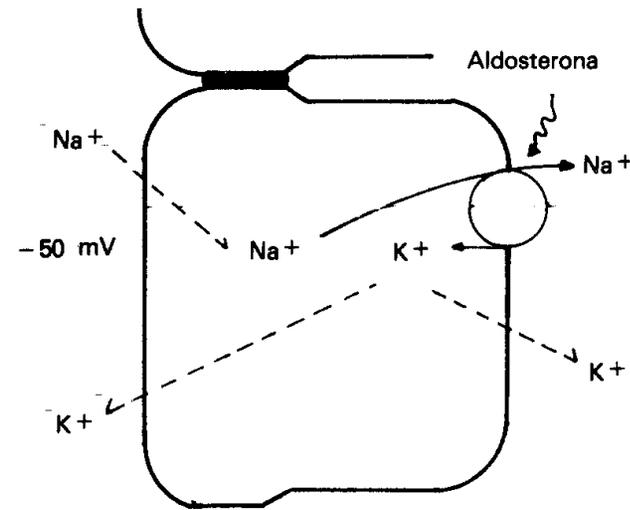


FIG. 6.27 MECANISMO PARA LA REABSORCIÓN DE Na^+ EN EL TUBULO DISTAL. LA LUZ TUBULAR TIENE UN POTENCIAL NEGATIVO CON RESPECTO AL INTERSTICIO DE - 50 mV. EL Na^+ ENTRA POR GRADIENTE ELECTROQUIMICO Y SALE POR TRANSPORTE ACTIVO. LA ALDOSTERONA ESTIMULA LA SALIDA.

b) La secreción de K^+ en el distal. Cualquiera sea la ingesta o el balance de Na^+ , siempre hay un flujo neto de Na^+ de la luz a la sangre: SIEMPRE hay reabsorción distal de Na^+ . Puede haber más o menos reabsorción por la acción de la Aldosterona, pero siempre hay. En el caso del K^+ las cosas ocurren de este modo: si el balance de K^+ es, en un momento dado, positivo, las células del túbulo distal SECRETAN K^+ , por lo que hay un flujo neto de K^+ de la sangre a la luz tubular. Como en el colector hay sólo una pequeña reabsorción de K^+ , esta secreción en el distal determina que la excreción de K^+ por la orina aumente y el balance de K^+ tiende a hacerse cero. Cuando la ingesta de K^+ es baja o el balance de K^+ es negativo, no hay secreción en el distal y la reabsorción de K^+ , en los otros segmentos renales, hace que la excreción renal de K^+ y el balance se mantenga.

¿Cuál es el mecanismo de secreción de K^+ en el distal? Está representado en la Fig. 6.28. La tendencia del K^+ a "escapar" de la célula a favor de su gradiente químico siempre existe, pero miremos con cuidado las diferencias de potencial eléctrico: hay -50 mV entre la luz tubular y la sangre, pero la diferencia de potencial entre el interior celular y la sangre, a través de membrana basal, es de -70 mV. Por lo tanto, la diferencia de potencial a través de la membrana apical es de -20 mV. Se puede decir, entonces, que el gradiente eléctrico se opone a la salida de K^+ hacia ambos lados, pero que se opone MENOS a la salida por la cara luminal, hacia la luz, por lo que la secreción sería un hecho natural. ¿Qué es lo que cambia con la ingesta de K^+ y hace que deje de secretarse K^+ ? No se sabe con certeza, pero una hipótesis es que la diferencia de potencial a través de la cara luminal aumenta. El potasio estaría, entonces, más cerca de su potencial electroquímico de equilibrio y tendería a permanecer, con más facilidad, dentro de la célula.

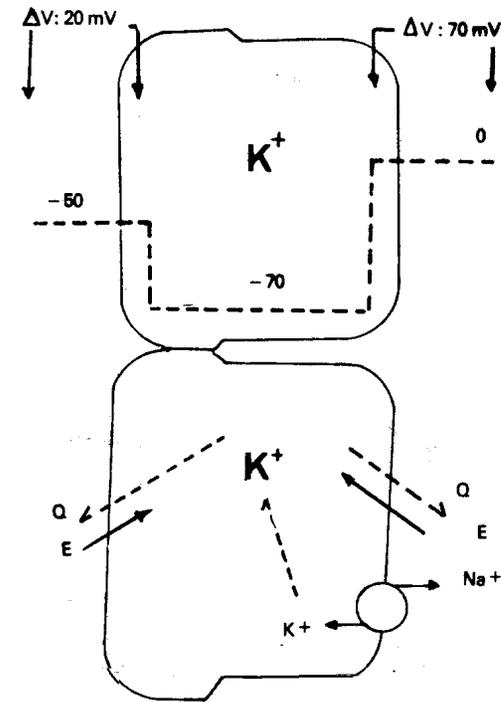


FIG. 6.28 MECANISMO DE SECRECIÓN DE K^+ EN EL TUBULO DISTAL. EN LA MEMBRANA LATERAL LA TENDENCIA DEL ION K^+ ES SALIR DE LA CELULA POR POTENCIAL QUIMICO (Q) SERIA MAS FACILMENTE COMPENSADA POR EL POTENCIAL ELECTRICO (E) QUE EN LA CARA LATERAL

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 6, CONTINUA PARTE 3