

ANATOMIA Y FISIOLOGIA RENAL

Dr. Cesar A Restrepo V. Profesor Titular Universidad de Caldas

Dra. Cindy Paola Parra Santacruz. Residente Medicina interna-Geriatria Universidad de Caldas

ANATOMIA RENAL

El riñón es un órgano par que se ubica en la región retroperitoneal, entre el nivel de la doceava vertebra torácica y la tercera vertebra lumbar, su aspecto normal semeja un frijol de gran tamaño, el riñón derecho se ubica en posición mas baja al ser desplazado por el hígado, tienen una longitud de 12+/- 2 cmts, amplitud 6 cmts y grosor 3 cmts, su peso en un adulto normal es de 150 a 170 gramos. Por el hilio renal a cada riñón llega una arteria y egresa una vena, la vena renal del lado izquierdo es mas larga que la del lado derecho, aspecto anatómico aprovechado por los cirujanos de trasplante, quienes preferencialmente lo utilizan en las nefrectomías de los donantes renales. Cada riñón esta rodeado de la grasa perirrenal, tejido abundante también en el hilio donde ecográficamente genera imágenes características por su ecogenicidad (ecodensas). En la parte superior de los riñones se encuentran las glándulas suprarrenales (Figura 1 y 2).

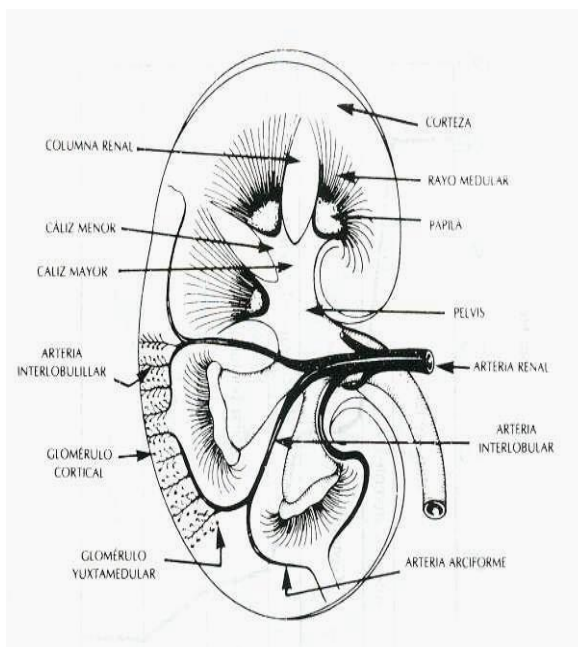


Figura 1. Estructura renal normal

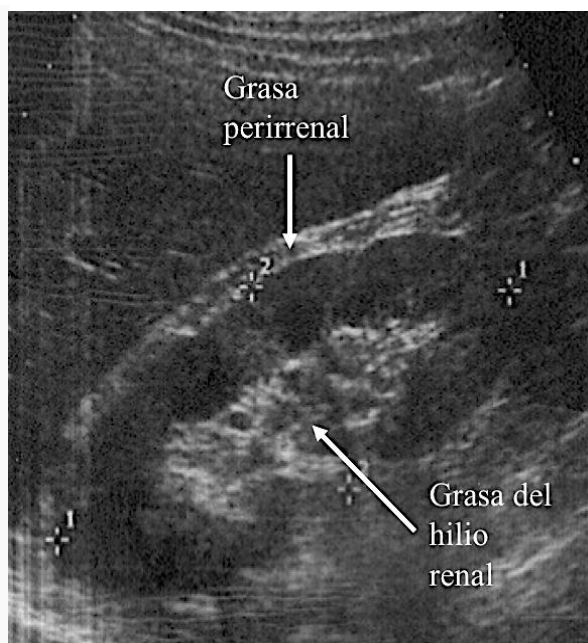


Figura 2. Aspecto ecográfico renal

El sistema vascular del riñón inicia con la arteria renal que da lugar a una serie de arterias segmentarias anteriores, posteriores, superiores e inferiores, y de quienes emergen las arterias interlobares, de ellas las arterias arcuatas paralelas a la superficie del riñón, continuándose con las arterias interlobulares, quienes van a suplir a cada uno de los glomérulos por intermedio de las arteriolas aferentes. Estas ultimas dan origen a 5 a 6 capilares, los cuales forman el glomérulo o

penacho glomerular. De cada glomérulo emerge la arteriola eferente, de quien surge una red de capilares peritubulares y vasas rectas descendentes. El sistema venoso se inicia con las vasas rectas ascendentes, quienes drenan a las venas interlobulares, arcuatas, interlobares y finalmente a la vena renal. La distribución en ASA de este sistema arteriovenoso es muy importante para el sistema de multiplicación contracorriente (Figura 3).

La inervación renal está dada exclusivamente por fibras simpáticas postganglionares. Las fibras eferentes proceden de los ganglios simpáticos pre y paravertebrales, y corren a lo largo de los tejidos periarteriales, alcanzando segmentos tubulares proximales, y las células granulosas yuxtglomerulares. Estimulan la liberación de renina y reabsorción tubular proximal de sodio, con lo cual afectan la resistencia vascular renal y sistémica.

Los vasos linfáticos renales se inician con terminales ciegas en la corteza en la vecindad de las arteriolas aferentes y pueden atravesar la capsula, o continuar paralelos al sistema de drenaje venoso hasta alcanzar el hilio. Tiene la capacidad de drenar un volumen de linfa de aproximadamente 0,5 ml/minuto, y su función es principalmente drenar las proteínas reabsorbidas a nivel tubular.

Si practicamos un corte sagital en el riñón podemos dividir el parénquima renal en varias áreas: corteza, medula externa y medula interna. Estas ultimas de forma cónica conocidas como pirámides renales las que en su extremo mas interno terminan en las papilas.

El sistema colector excretor renal esta constituido por los cálices menores espacio al que drenan las papilas renales (por cada papila renal hay un cáliz menor) y convergen en los cálices mayores, los que se fusionan en la pelvis renal, la que, a su vez continua con el uréter, quien desemboca en la vejiga, alcanzando finalmente la orina el exterior a través de la uretra (Figura 4).

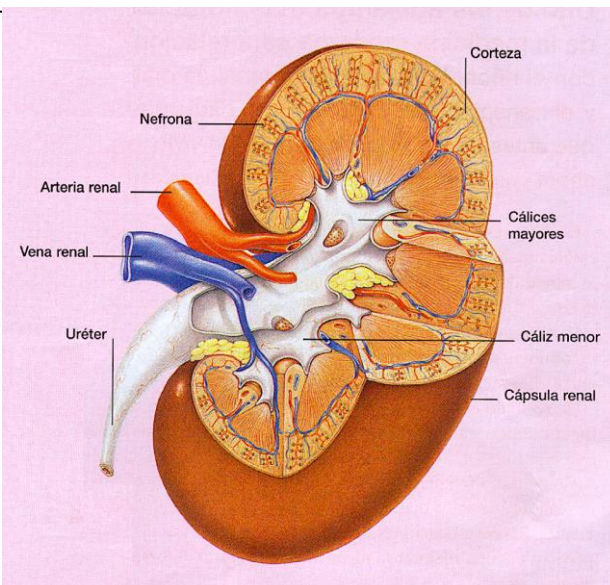
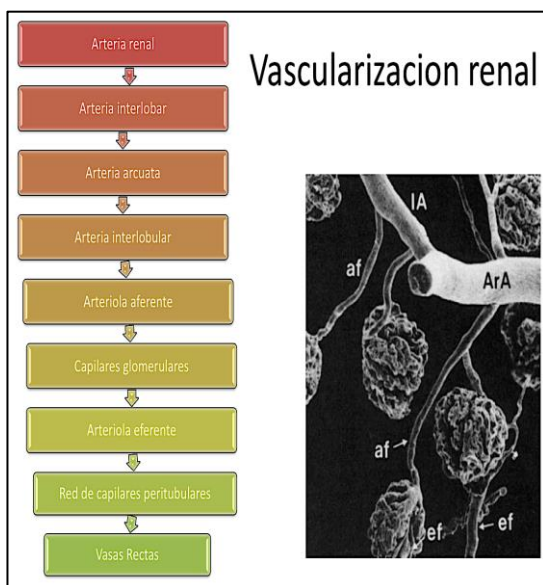


Figura 3: vasculatura renal

Figura 4. Componentes del riñón

La unidad funcional del riñón es la nefrona, de las cuales hay aproximadamente un millón por cada riñón. Su número se establece durante el desarrollo prenatal, y luego del nacimiento no se pueden generar nuevas nefronas. Esta estructura se encuentra constituida por el glomérulo, túbulo contorneado proximal, rama descendente delgada, rama ascendente delgada, rama ascendente gruesa, túbulo contorneado distal, túbulo conector y túbulo colector (cortical y medular). Cada túbulo colector recibe las terminales de seis túbulos conectores, y cada segmento nefronal está constituido por células con funciones de transporte específicas.

La corteza está constituida principalmente por glomérulos, túbulos contorneados proximal y distal, mientras que las asas de Henle y túbulos colectores ocupan principalmente la región medular. Las nefronas superficiales o corticales contienen asas de Henle cortas, mientras que las yuxtamedulares se caracterizan por glomérulos en la región de la corteza adyacente a la medula, y contienen asas de Henle largas que se extienden profundamente en la medula, participando activamente en la concentración de la orina (Figura 5 y 6).

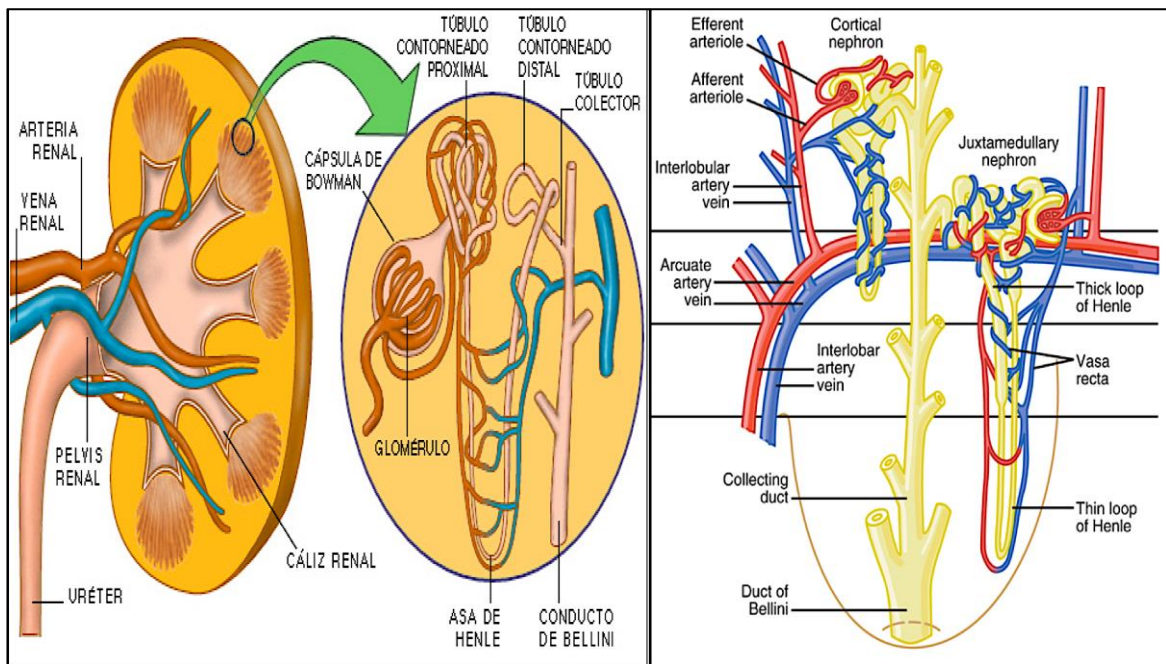


Figura 5. La nefrona

Figura 6. Tipos de Nefronas

El aparato yuxtaglomerular es una región especial de la nefrona constituida por la arteriola aferente, arteriola eferente, y la rama ascendente gruesa del asa de Henle en su porción distal. En este último segmento tubular se presenta un grupo de células epiteliales hiperplásicas que constituyen la macula densa, con importantes propiedades en la detección del contenido de sodio en la luz tubular. También tenemos en la pared de la arteriola aferente células musculares especializadas llamadas yuxtaglomerulares o granulosa, que contienen renina siendo el único sitio demostrado hasta la fecha de su síntesis. Esta región se encuentra densamente inervada por terminales nerviosas simpáticas (Figuras 6 y 7).

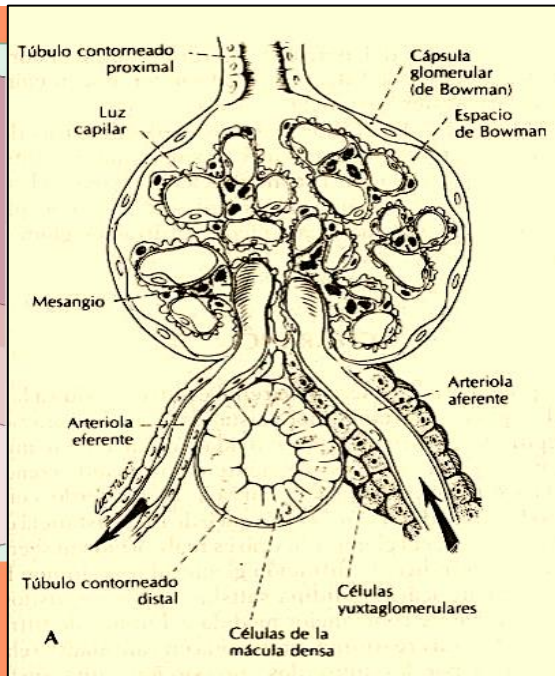
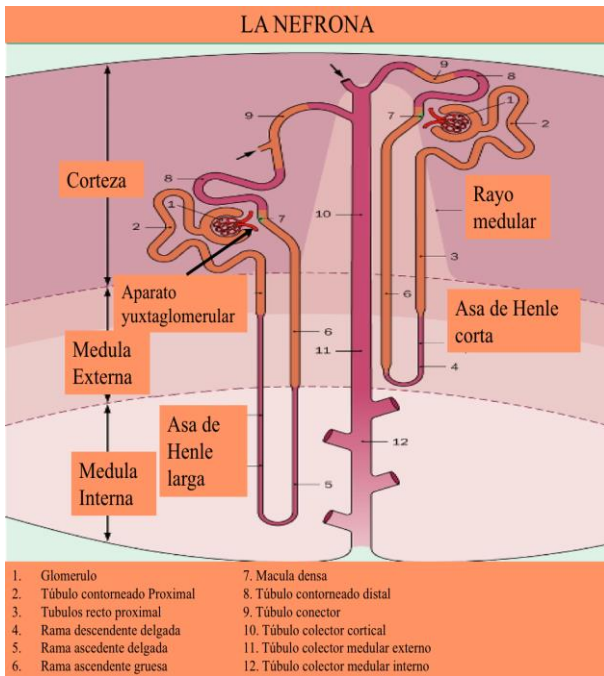


Figura 6. La Nefrona

Figura 7. Aparato Yuxtaglomerular

DESCRIPCIÓN ULTRAESTRUCTURAL DEL RIÑÓN

A nivel ultraestructural el glomérulo está constituido por la capsula de Bowman, espacio de Bowman donde se deposita el filtrado glomerular, asas capilares con endotelio fenestrado, rodeadas por la membrana basal glomerular (MBG), células epiteliales viscerales conocidas también con el nombre de podocitos que abrazan los capilares glomerulares, y células epiteliales parietales adheridas a la capsula de Bowman. En la parte central del glomérulo se observa el mesangio constituido por la matriz mesangial y células mesangiales de gran tamaño, las cuales tienen actividad fagocítica y previenen la acumulación glomerular de macromoléculas anormalmente filtradas. También tienen actividad contráctil, gracias a la presencia de microfilamentos de actina, miosina y alfa-actinina, con lo que pueden modificar la superficie de filtración glomerular (Figura 8 y 9).

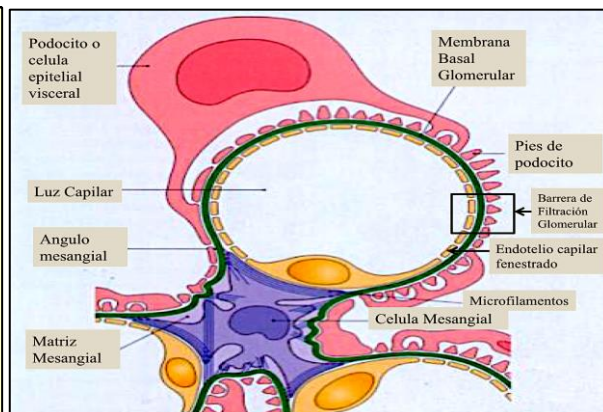
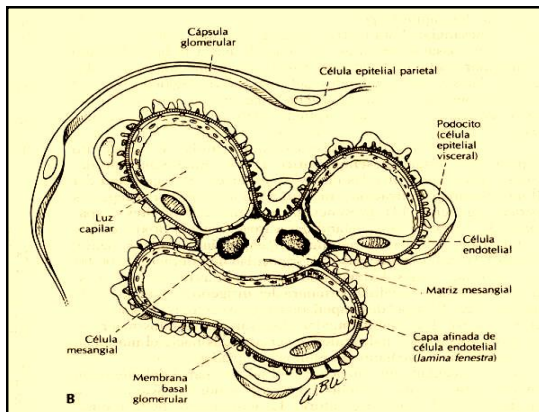


Figura 8. El Glomérulo

Figura 9. Asa capilar y barrera de filtración glomerular

La matrix mesangial se ubica entre las células mesangiales y MBG perimesangial. Contiene varios tipos de colágenos, glicoproteínas y fibronectina.

La barrera de filtración glomerular (Figura 9) esta compuesta por el endotelio fenestrado, membrana basal glomerular y célula epitelial visceral (ó podocito) con pies que abrazan el asa capilar, entre pie y pie de podocito se encuentra el diafragma hendido o de hendidura. Esta ultima estructura ha cobrado importancia al identificar en niños con síndrome de nefrótico congénito (tipo finlandés), o resistentes a esteroides gran variedad de proteínas, cuya deficiencia al igual que las presentes en los pies del podocito afecta la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular dando lugar a la aparición de proteínas en la orina. Ejemplos de estas proteínas son la Nefrina, Podocina, P Caderina (Figura 10 y 11).

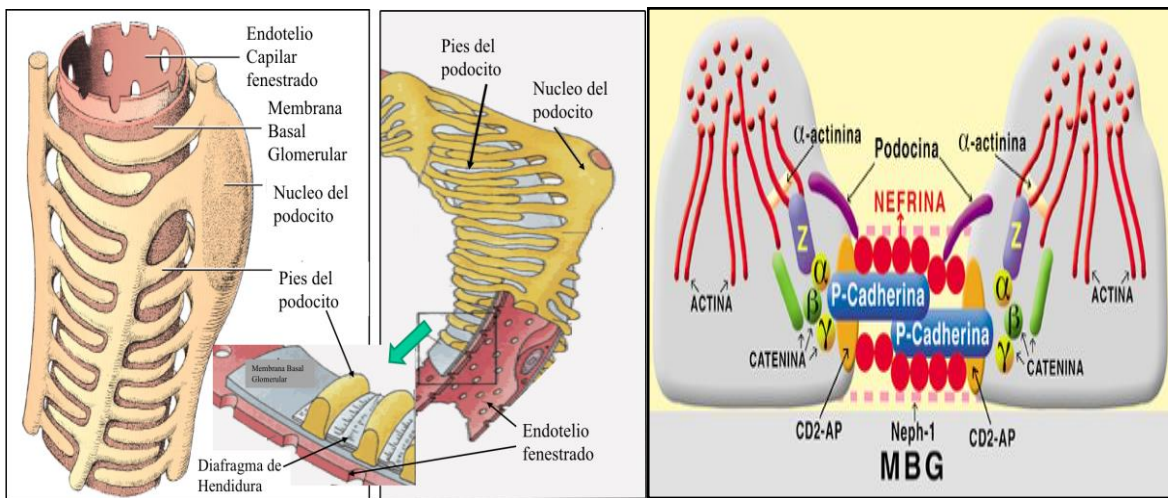


Figura 10. Podocito abrazando el asa capilar y diafragma de hendidura. Figura 11. Proteínas del Podocito

Cada uno de los elementos de la barrera de filtración glomerular puede limitar el paso de diversas moléculas. El endotelio glomerular tiene poros ovals transcelulares de 700 Angstrom (\AA), o 70 nanómetros (nm), por lo cual solo limita el paso de partículas o elementos de gran tamaño, como glóbulos rojos leucocitos y plaquetas. La membrana basal glomerular tiene un mejor efecto como barrera, el diámetro de sus poros es de 40-45 \AA , por lo tanto, moléculas con radio menor a 40 \AA son libremente filtradas, aquí podemos incluir todas las proteínas de bajo peso molecular como la Beta2 microglobulina y las hormonas. Proteínas de alto tamaño molecular con un radio mayor a 50 \AA como la alfa 2 macroglobulina e inmunoglobulinas no atraviesan la barrera de filtración. Entre las proteínas de tamaño intermedio cuyo radio es de 30 a 50 \AA solo algunas de ellas podrían atravesar la barrera de filtración, a manera de ejemplo la albumina con 36 \AA , de ahí que teóricamente toda la albumina debería de aparecer en la orina en valores significativos, en la practica solo una pequeña cantidad aparece en la orina (normoalbuminuria), porque por su carga negativa es repelida por proteínas también de carga negativa ubicadas en la membrana basal glomerular (MBG), representadas principalmente por los proteoglicanos: heparan sulfato, perlecan y agrin. Otros componentes de la MBG son laminina, fibronectina, nidogeno, colageno tipo IV, V y VI. La MBG sirve

también como esqueleto del penacho glomerular. Contiene una lamina densa central, cubierta por una lamina rara interna y externa.

El diafragma hendido o de hendidura contiene poros con dimensiones de 30 a 40 nm. Contiene varias proteínas también de carga negativa que contribuyen a repeler las plasmáticas. El déficit adquirido de esas proteínas genera síndrome nefrótico tipo enfermedad de cambios mínimos.

El intersticio esta constituido principalmente por fibroblastos y células dendríticas del sistema inmune. En el espacio entre células se encuentra matriz extracelular con proteoglicanos, glicoproteínas, fibrillas y fluido intersticial. Un subgrupo de fibroblastos intersticiales denominados 5'-NT-positivos es el grupo celular encargado de la síntesis de Eritropoyetina.

FLUJO SANGUÍNEO RENAL Y FILTRACIÓN GLOMERULAR

Los riñones constituyen el 0.5% de la masa corporal, pero cerca del 25% del gasto cardiaco perfunde los riñones, de ahí que para un gasto cardiaco de 5 litros por minuto el flujo sanguíneo es de 1,5 litros/minuto, equivalente a un flujo plasmático de 600 ml/minuto. La tasa de filtración glomerular normalmente esta cercana a 125 ml/minuto, ó 180 Litros por 24 horas, pero varia en condiciones normales con el sexo y edad. Puesto que solo una fracción del flujo plasmático es filtrable ello se conoce como fracción de filtración, y su valor es del 20% ($125 \times 100/600$). El flujo sanguíneo renal y la TFG se mantienen normalmente en un rango muy estrecho gracias al fenómeno de autoregulacion, de tal manera que cambios severos en la presión arterial sistémica no necesariamente se transmiten a los glomérulos. Modificaciones en el tono de las arteriolas aferentes o eferentes son factores reguladores de las presiones en el penacho glomerular. En la generación del filtrado glomerular intervienen las fuerzas de Starling: presión hidrostática y oncótica en el capilar glomerular, y presión hidrostática y oncótica en la capsula de Bowman. Fuerzas que favorecen la filtración glomerular son la presión hidrostática en el capilar glomerular y la presión oncótica en la capsula de Bowman, mientras que las fuerzas que se oponen al filtrado glomerular son la presión oncótica en el capilar glomerular y la presión hidrostática en la capsula de Bowman. La presión neta de filtración glomerular normal es igual a 21 mm de mercurio (Hg). La vasoconstricción de la arteriola aferente da lugar a disminución de la presión hidrostática en el capilar glomerular, mientras que vasoconstricción de la arteriola eferente la aumenta produciendo mayor filtración glomerular. Vasoconstricción de ambas arteriolas puede ocurrir en severas hipovolemias, o por estimulo adrenérgico, reduciendo muy significativamente la presión hidrostática del capilar glomerular y llevando a oliguria y anuria.

La vasodilatación de la arteriola aferente mediada por la prostaglandina I_2 aumenta la filtración glomerular, y constituye un mecanismo importante compensador en estados hipovolemicos ó hipotensivos, lo que nos lleva a recomendar evitar los AINES en estas situaciones. La angiotensina II también participa activamente en los escenarios anteriores generando vasoconstricción de la arteriola eferente sosteniendo el filtrado glomerular, de tal manera que el uso de IECAS o ARA II puede afectar severamente la filtración glomerular en situaciones de stress, generándose falla renal aguda mediada hemodinámicamente. Situaciones clínicas en las cuales es evidente la importancia de la autoregulacion se presentan en pacientes hipertensos crónicos, en los cuales el consumo

preoperatorio de IECAs o ARA II y la administración postoperatoria de AINES para el control de dolor pueden llevar a caída significativa en el filtrado glomerular (Figura 12).

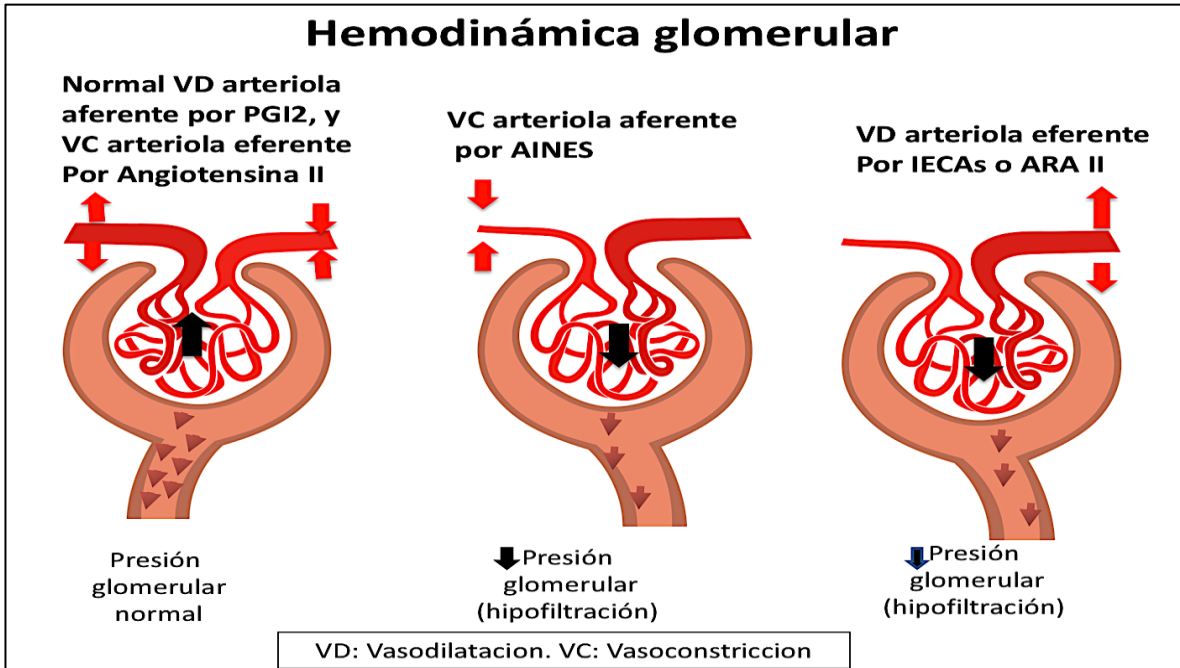


Figura 12. Hemodinámica glomerular en condiciones normales y patológicas.

En la autorregulación del flujo sanguíneo renal (FSR) y tasa de filtración glomerular (TFG) intervienen también otros tres mecanismos que finalmente actúan modificando el tono de la arteriola aferente: el mecanismo miogénico, la retroalimentación (feedback) tubuloglomerular, y el balance glomérulo tubular. El mecanismo miogénico se basa en propiedades intrínsecas de la musculatura lisa vascular, en forma tal que al aumentar la presión en las paredes de la arteriola aferente en forma refleja se genera contracción de las fibras musculares, impidiéndose la modificación en el FSR, y la transmisión de la presión arterial sistémica al glomérulo. El segundo mecanismo es la retroalimentación (feedback) tubuloglomerular el cual se activa cuando se presenta alto filtrado glomerular, lo que genera excesivo aporte de cloruro de sodio a los segmentos distales, principalmente la macula densa, con aumento en sus concentraciones intracelulares, estimulándose la generación de Adenosina a partir del ATP y vasoconstricción de la arteriola aferente con disminución del filtrado glomerular. Esta respuesta fisiológica cobra importancia en pacientes diabéticos mal controlados, con hiperfiltración, en quienes la prescripción de los inhibidores de la proteína SGLT2 (ejemplo empagliflozina) ubicada en el túbulo contorneado proximal dan lugar a un aumento en el aporte distal de glucosa y sodio con vasoconstricción de la arteriola aferente, caída en la presión hidrostática del capilar glomerular, y reducción de la proteinuria. Por el contrario cuando el aporte de cloruro de sodio a la macula densa disminuye se atenúa la retroalimentación tubuloglomerular y se libera óxido nítrico y prostaglandina E₂ potentes vasodilatadores de la arteriola aferente y restauradores de la TFG.

El balance glomérulo tubular es otro mecanismo que permite controlar el exceso de filtrado glomerular en presencia de incremento en el tono de la arteriola eferente. Como resultado del aumento en la filtración glomerular a lo largo de los capilares glomerulares se produce en la sangre que cursa luego por la arteriola eferente aumento en la presión oncótica, lo que lleva en las vasas rectas peritubulares a estimulación en la reabsorción sodio y de agua por factores hemodinámicos (figura 13).

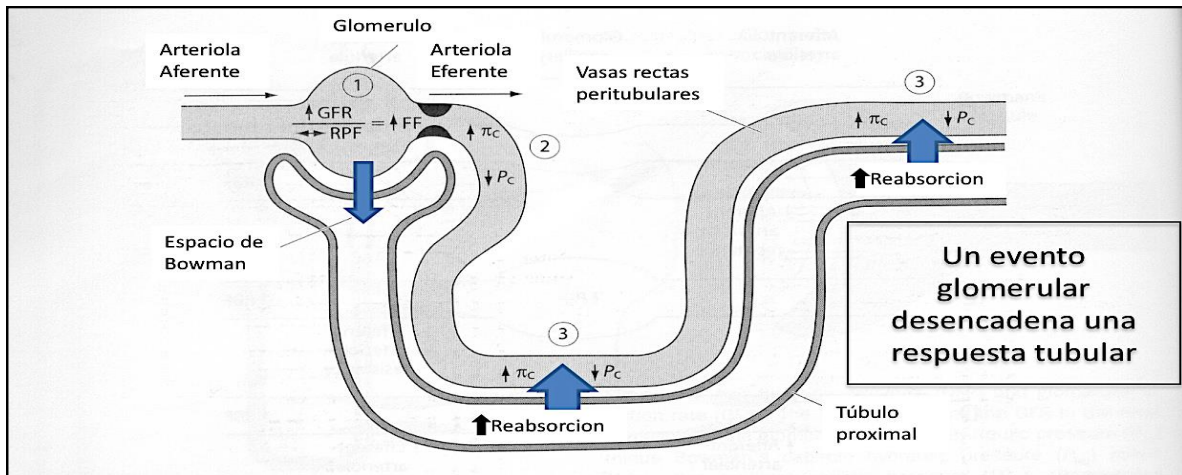


Figura 13. Balance Glomerulotubular

MECANISMOS RENALES PARA LA REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO Y ACIDO-BASE RENAL:

La formación de orina implica tres procesos básicos: filtración glomerular, reabsorción y secreción. Estos procesos le permiten a los riñones eliminar solutos indeseables producto del metabolismo celular u obtenidos en la dieta, y regular el equilibrio hidroelectrolítico de acuerdo con las condiciones medioambientales en las que se encuentre el individuo (Figura 14) Pero puesto que el filtrado glomerular es abundante, el riñón debe de contar con mecanismos tubulares que le permitan modular el volumen y composición de la orina en forma satisfactoria.

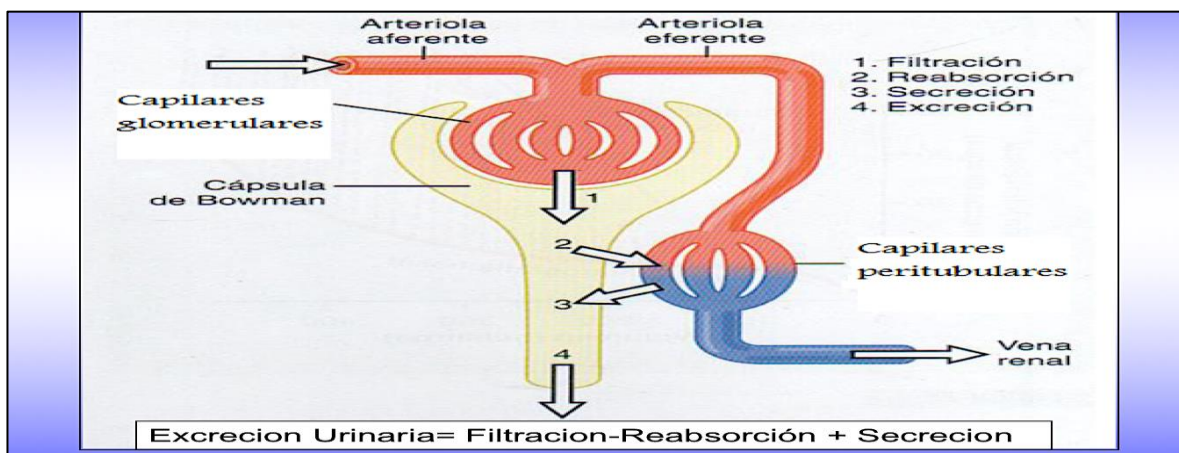


Figura 14. Procesos básicos de formación de la orina

Mecanismos por los cuales se reabsorbe elementos filtrados a nivel de los diversos segmentos tubulares de la nefrona son: difusión simple, difusión facilitada, transporte activo primario, secundario y endocitosis. La reabsorción puede ser paracelular (entre células) o transcelular (a través de células) y ocurre gracias a una serie de proteínas transportadas ó canales en los diversos segmentos tubulares. En la difusión simple (ó transporte pasivo) las partículas atraviesan las membranas permeables a las mismas sin gasto de energía y a favor de un gradiente electroquímico de concentración. La difusión facilitada implica el transporte transmembrana de un solo soluto por una proteína, sin consumo de energía, y requiere para su activación la generación previa de un gradiente de concentración. La difusión a través de un canal ó poro de membrana es también facilitada, puesto que el canal esta formado por una proteína que forma parte integral de la membrana y solo permite el paso de solutos específicos. En el transporte activo primario una proteína que consume energía transporta un soluto de un área de baja a alta concentración (en contra de un gradiente electroquímico), el mejor ejemplo es la bomba de Na,K ATPasa que desplaza 3 moléculas de sodio del interior de la célula hacia el exterior y al mismo tiempo mueve 2 de potasio en sentido contrario. El transporte activo secundario se basa en el desequilibrio ó gradiente iónico que genera la bomba de transporte activo primario para dar lugar a movimientos por canales o por otras proteínas de otros tipo de electrolitos en contra de un gradiente electroquímico, puede funcionar como un cotransporte cuando dos solutos de diferente carga se mueven en la misma dirección ó un contratransporte si los dos solutos de igual carga se mueven en sentido contrario, en las dos situaciones se conserva la electroneutralidad de los espacios. A nivel tubular la bomba de Na-K ATPasa en la membrana basolateral genera bajas concentraciones de sodio en el interior de las células tubulares, generando el gradiente químico necesario para activar los nombrados mecanismos de reabsorción tubular, los que llevan en la mayoría de los casos a reabsorción de sodio, y eliminación de potasio, mecanismos importante en los primates en los cuales el sodio es el electrolito que sostiene el volumen intravascular, mientras que el potasio se obtiene en abundante cantidades a través de la ingesta de frutas y vegetales (Figura 14).

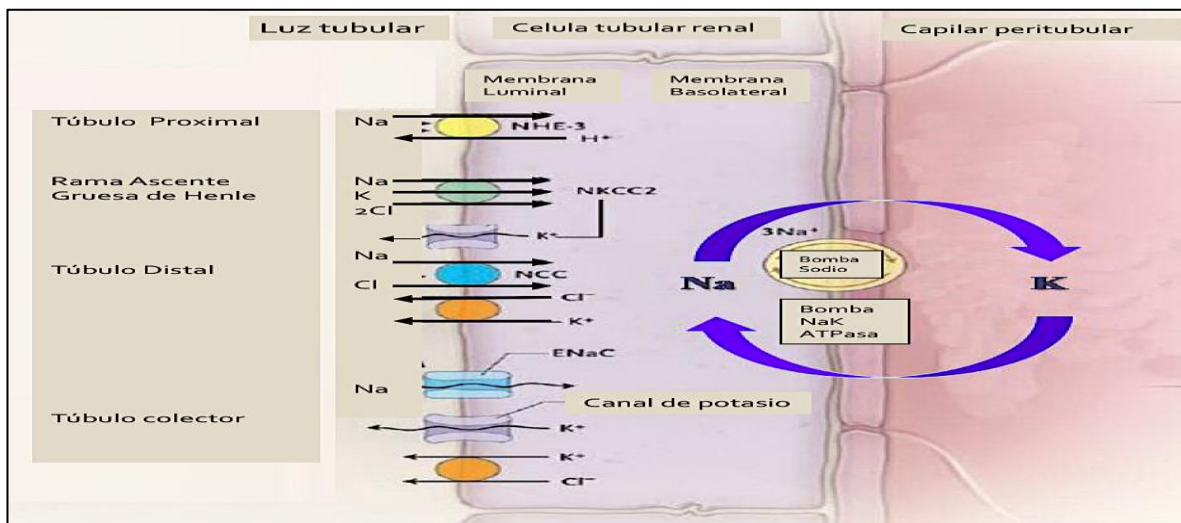


Figura 14. Transporte de sodio en diferentes segmentos tubulares.

En condiciones normales el filtrado glomerular tiene un contenido de sodio igual al del plasma: 140 meq/litro, pero puesto que el volumen filtrado diario es de 180 litros se hace necesario su reabsorción para evitar la aparición de hiponatremia. Los mecanismos de reabsorción normalmente son tan eficientes que solo el 1% del sodio filtrado aparece en la orina, porcentaje conocido como fracción de excreción de sodio. La reabsorción de sodio varía en los diversos segmentos tubulares, y es importante conocerla puesto que la eficacia de un diurético depende de su sitio de acción. El 65% del sodio filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal, y en cotransporte con bicarbonato, cloro, fósforo, glucosa, aminoácidos, lactato, y en contratransporte con hidrogeniones. Los diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica actúan a este nivel (acetazolamida) inhibiendo parte de la absorción del sodio, al igual que la Dopamina, mientras que en sentido contrario la Angiotensina II y Catecolaminas la estimula. En el asa de Henle se reabsorbe el 25% del sodio filtrado, en los segmentos delgado (por difusión pasiva) y grueso ascendente, sin participación del segmento delgado descendente. La reabsorción en el segmento grueso ascendente es llevada a cabo por la proteína transportadora $2\text{Cl}1\text{Na}^+1\text{K}^+$, (la cual puede ser inhibida por los diuréticos de asa furosemida, ácido etacrínico, bumetanida y metolazona), pero el potasio luego migra en forma retrograda a través de los canales ROMK (rectifying outer medulla potassium), generando carga positiva en la luz tubular, lo que posteriormente favorece la reabsorción paracelular de otros cationes: calcio y magnesio. En el túbulo contorneado distal se reabsorbe aproximadamente un 5 a 8% del sodio filtrado gracias a la proteína transportadora $1\text{Na}^+1\text{Cl}^-$, la que puede ser inhibida por los diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida). Aquí la absorción de calcio y magnesio es transcelular. El último segmento tubular está constituido por los túbulos colectores que poseen dos tipos de células: principales e intercaladas. En las primeras se reabsorbe solo el 3% del sodio filtrado a través de canales sensibles a la aldosterona en la membrana luminal, y los cuales pueden ser inhibidos por los diuréticos amiloride y triamtereno, mientras que los otros diuréticos retenedores de potasio espironolactona, eplerenone y fenerenone obran por su efecto antagónico sobre la aldosterona en la membrana basolateral. Hormonas con efecto natriurético a este nivel son el urodilatin y los péptidos natriuréticos auricular y cerebral.

Los riñones son muy importantes en el balance del potasio corporal, eliminan el 90% del potasio aportado por la dieta, siendo el 10% restante eliminado por tubo digestivo y sudor. El túbulo contorneado proximal reabsorbe fijamente el 67% del potasio filtrado, y la rama ascendente del asa de Henle un 20%. En los túbulos contorneados distales y colector (células principales) se puede presentar secreción o reabsorción dependiendo del potasio corporal total y sus concentraciones séricas. En condiciones de depleción de potasio estas áreas reabsorben el 11% del potasio filtrado, con una excreción global de solo el 1%, pero en situaciones de ingesta alta de potasio en las mismas áreas se secreta un 10-15%, para una excreción neta del 15 al 80% del potasio filtrado. Los factores que regulan la excreción y reabsorción de potasio son muy bien analizados en el capítulo de trastornos del potasio.

En la homeostasis del calcio y fósforo se analiza extensamente en el capítulo de trastornos óseos y minerales en el ERC

En relación a la participación del riñón en el equilibrio hídrico podemos decir que es el principal órgano que regula el balance de agua. En condiciones normales de los 180 litros de filtrado glomerular generados 177-178 son reabsorbidos. La reabsorción de agua a lo largo de la nefrona sigue a la reabsorción de solutos. 67% del agua filtrada se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal por osmosis, siendo el generador del gradiente osmótico la reabsorción de sodio acoplada a otros solutos a este nivel. En el asa de Henle se reabsorbe el 15% del agua filtrada, exclusivamente en el segmento delgado descendente a través de canales de agua (acuaporina 1), la rama ascendente es impermeable al agua. En el túbulo contorneado distal se reabsorbe aproximadamente 8 a 17% del agua filtrada. Los túbulos colectores reabsorben 5% del agua filtrada, por los canales de agua (acuaporina 2) en las células principales esencialmente en presencia de hormona antidiurética (ADH) ó Arginina Vasopresina (AVP). Esta última hormona es quien determina que se produzca una orina concentrada (1200 mosmol/Litro) ó diluida (50 mosmol/Litro), dependiendo de la ingesta de líquidos del individuo ó de las condiciones medioambientales en que se encuentra. La ADH se produce en el hipotálamo en los núcleos supraóptico y paraventricular por las neuronas magnocelulares, y es almacenada en forma de gránulos en la neurohipófisis ó hipófisis posterior. Su secreción está influenciada por varios factores: osmóticos y no-osmóticos, cuya función es mantener la osmolaridad plasmática en rangos estrechos (285 +/- 5 mosmol/Litro). Entre los factores osmóticos se cuenta con receptores osmolares (osmorreceptores) localizados en el hipotálamo, constituidos por un grupo de células especializadas, quienes responden a las concentraciones extracelulares de osmoles efectivos. El segundo grupo los factores no-osmóticos corresponden a receptores de volumen y presión (presorreceptores) sensibles a cambios en la distensión de las estructuras en que se encuentran. Los de baja presión localizados en la aurícula derecha y grandes vasos pulmonares responden a modificaciones de volumen, mientras que los de alta presión ubicados en el arco aórtico y seno carotídeo lo hacen a cambios en la presión arterial sistémica. Los estímulos captados por estos receptores son posteriormente enviados al hipotálamo a través de rutas nerviosas lográndose afectar la secreción de ADH de acuerdo con los requerimientos del individuo. Se han detectado varios receptores a la hormona antidiurética: V1a en las células musculares lisas en las que generan contracción, V1b en la pituitaria anterior donde modula la liberación de ACTH (adenocorticotropin), y V2 en la membrana basolateral de las células principales del túbulo colector renal.

La ADH a nivel renal favorece la síntesis, inserción y fusión de vesículas ricas en acuaporina 2 (AQP-2) ó canales de agua en la membrana luminal de las células principales, permitiendo la entrada de agua a la célula por gradiente osmótico. Recientemente se han sintetizado diuréticos antagonistas del receptor de hormona antidiurética (ó Vasopresina) conocidos como Acuareticos, los más conocidos son el tolvaptan de uso oral, y conivaptan para aplicación intravenosa.

Pero el proceso de concentrar ó diluir la orina no depende solo de la ADH, puesto que es necesario un gradiente osmótico aportado por el intersticio renal, el cual estimule el movimiento de agua en presencia de ADH. El mecanismo por el cual el intersticio llega a tornarse hipertónico es el de multiplicación contracorriente, nombre muy adecuado, puesto que permite multiplicar el valor de la osmolaridad del intersticio de un valor inicial igual a la del plasma (285 miliOsmoles/Litro) a un

valor final de 1200 miliOsmoles/Litro. El termino contracorriente deriva de que el área anatómica donde se genera la multiplicación de la osmolaridad del intersticio es el asa de Henle, área en la que el flujo del filtrado tubular trascurre en sentidos opuestos inicialmente en la rama descendente y posteriormente en la rama ascendente delgada. La presencia de una proteína transportadora de solutos de la luz tubular hacia el intersticio en la rama ascendente del asa de Henle, asociada a la impermeabilidad al agua de ese mismo sector son los mecanismos que permiten multiplicar la osmolaridad del intersticio, siendo importante también la distribución en asa de las vasas rectas peritubulares, para evitar que se disipe el gradiente osmótico medular (Figura 15).

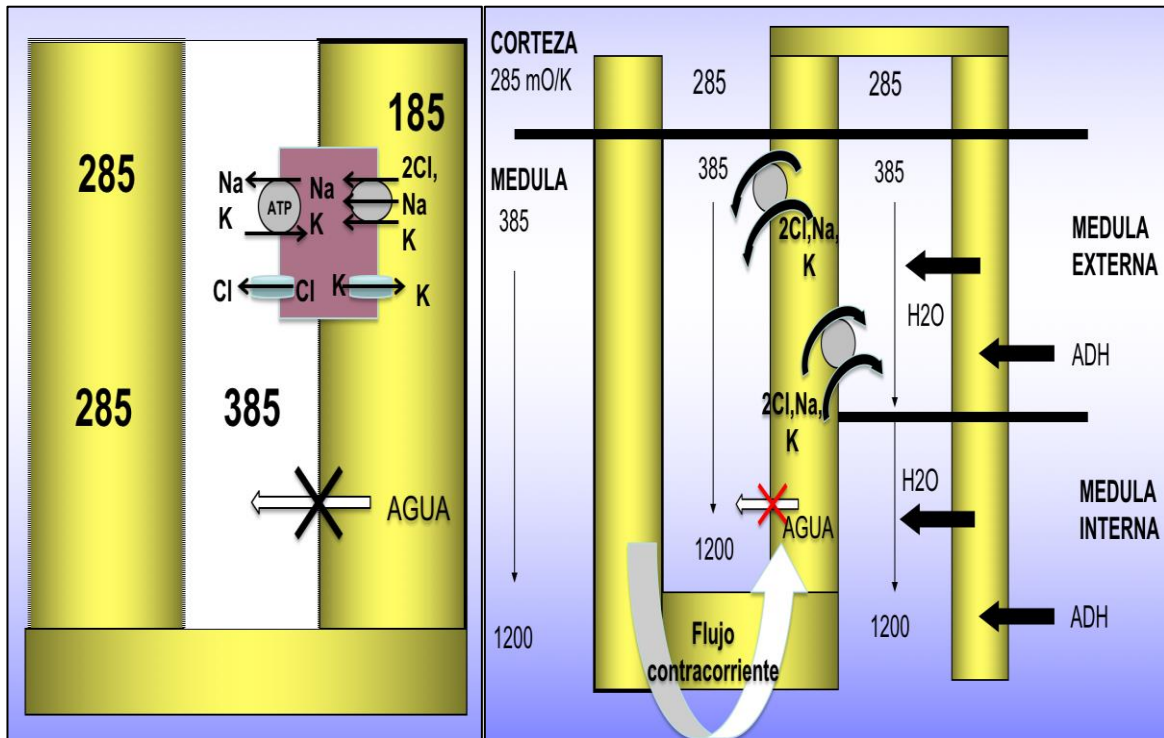


Figura 15. Mecanismo de Multiplicación Contracorriente.

El riñón también participa en el equilibrio ácido base, y lo hace de varias formas:

1. Reabsorbe el bicarbonato filtrado en el túbulo contorneado proximal, proceso en el cual es de vital importancia la anhidrasa carbonica en la luz tubular, favoreciendo la conversión del bicarbonato filtrado a ácido carbonico al combinarse con los hidrogeniones secretados.
2. Regenera el bicarbonato titulado tanto en túbulo contorneado proximal como distal,
3. Sintetiza amonio a partir de la glutamina, el cual luego es secretado en el túbulo contorneado proximal, participando activamente en la eliminación de hidrogeniones secretados distalmente.
4. Secreta activamente hidrogeniones por la H^+ Atp-asa, acción llevada a cabo por las células intercaladas tipo A en los túbulos colectores.

FUNCIONES ENDOCRINAS RENALES

Se encuentran representadas principalmente en 3 hormonas: Renina, Vitamina D activa y Eritropoyetina. El sistema renina angiotensina aldosterona se inicia en el riñón con la síntesis de renina por la células yuxtaglomerulares ó granulosa, ubicadas en la arteriola aferente de los glomérulos, las cuales están en estrecho contacto con la macula densa, células epiteliales especializadas de la porción final de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, que censan el contenido de cloruro de sodio en su luz tubular. Al disminuir el aporte de cloruro de sodio a los segmentos tubulares distales, estas células le informan a las células yuxtaglomerulares que probablemente la presión arterial sistémica ó el volumen intravascular se encuentran bajos, liberándose renina hacia la luz de las arteriolas aferentes, alcanzando posteriormente la circulación sistémica, y actuando sobre el sustrato de renina (angiotensinogeno) convirtiéndolo en angiotensina 1, quien por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) da lugar a la angiotensina 2. Esta ultima puede generar acción vasoconstrictora directa, estimular la reabsorción de sodio y cloro en el túbulo contorneado proximal y también liberar aldosterona de la glándula suprarrenal, con retención de sodio y agua en el túbulo colector, restaurándose de esta manera la volemia, presión arterial sistémica y flujo sanguíneo renal (Figura 16).

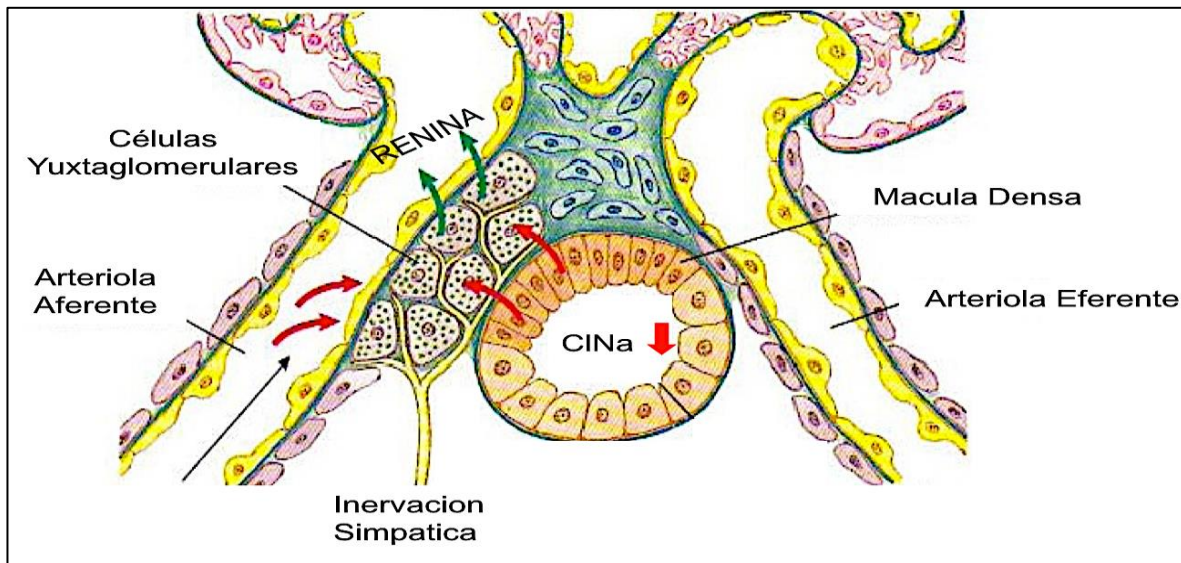


Figura 16. Mecanismo de liberación de renina.

El riñón también participa en la síntesis de vitamina D activa la cual tiene varias acciones: estimular la absorción intestinal y reabsorción renal de calcio y fósforo, inhibir la secreción de la parathormona y favorecer la maduración de los osteoclastos al estimular la síntesis en el osteoblasto del ligando del receptor activador del factor nuclear KB (RANKL). La síntesis de vitamina D se origina principalmente en la piel al exponerse el 7-dehidrocolesterol a la luz ultravioleta dando lugar a la vitamina D3 (colecalfiferol), mientras que la vitamina D2 (ergocalciferol) deriva de las plantas como la alfalfa, o en formas farmacéuticas que la obtienen a partir de levaduras. La vitamina D2 se diferencia de la vitamina D3 en la presencia de un grupo metilo y un doble puente entre 2 carbonos,

es además menos potente, pero puede ejercer efectos semejantes a la vitamina D3. Ninguna de las dos formas anteriores de la vitamina D es activa, y requieren experimentar primero una hidroxilación hepática en posición 25 para formar bien sea 25 hidroxivitamina D2 (ercalciferol), o 25 hidroxivitamina D3 (calcidiol). Estas últimas son luego filtradas en los glomérulos, y reabsorbidas por las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, experimentando una segunda hidroxilación renal en posición 1 por la enzima 1 alfa hidroxilasa para dar lugar a la vitamina D activa 1,25 (OH)₂D₂ o D₃ (Ercalcitriol ó calcitriol) (Figura 17).

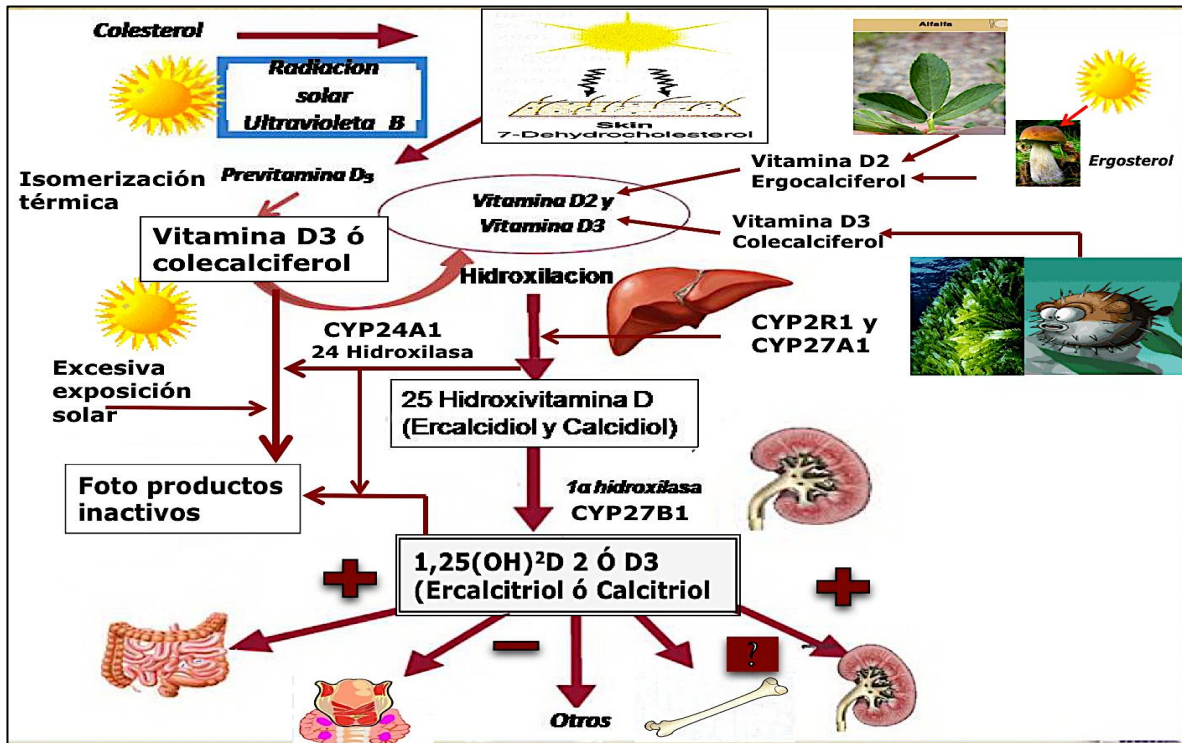


Figura 17. Síntesis de la vitamina D activa, y sitios de acción.

Otra hormona que produce el riñón es la eritropoyetina (EPO), importante en el proceso de maduración del glóbulo rojo. La eritropoyetina en vida fetal se sintetiza principalmente en el hígado por células perisinusoidales, pero en el adulto prácticamente solo en los riñones, y por fibroblastos intersticiales especializados, localizados en la corteza interna y medula externa, cerca de células del epitelio tubular y capilares peritubulares. La eritropoyetina es una glicoproteína con capacidad de fijarse al receptor EPO de las células progenitoras eritroides BFU_e y CFU_e impidiendo que activen su apoptosis, y estimulando su posterior maduración a glóbulos rojos.

La EPO se une a dos receptores localizados sobre la superficie de la célula, e induce la fosforilación de las tirosinas del dominio intracelular, iniciándose así la cascada de señalización intracelular que regula la expresión, proliferación y diferenciación de los precursores eritroides (Figura 18).

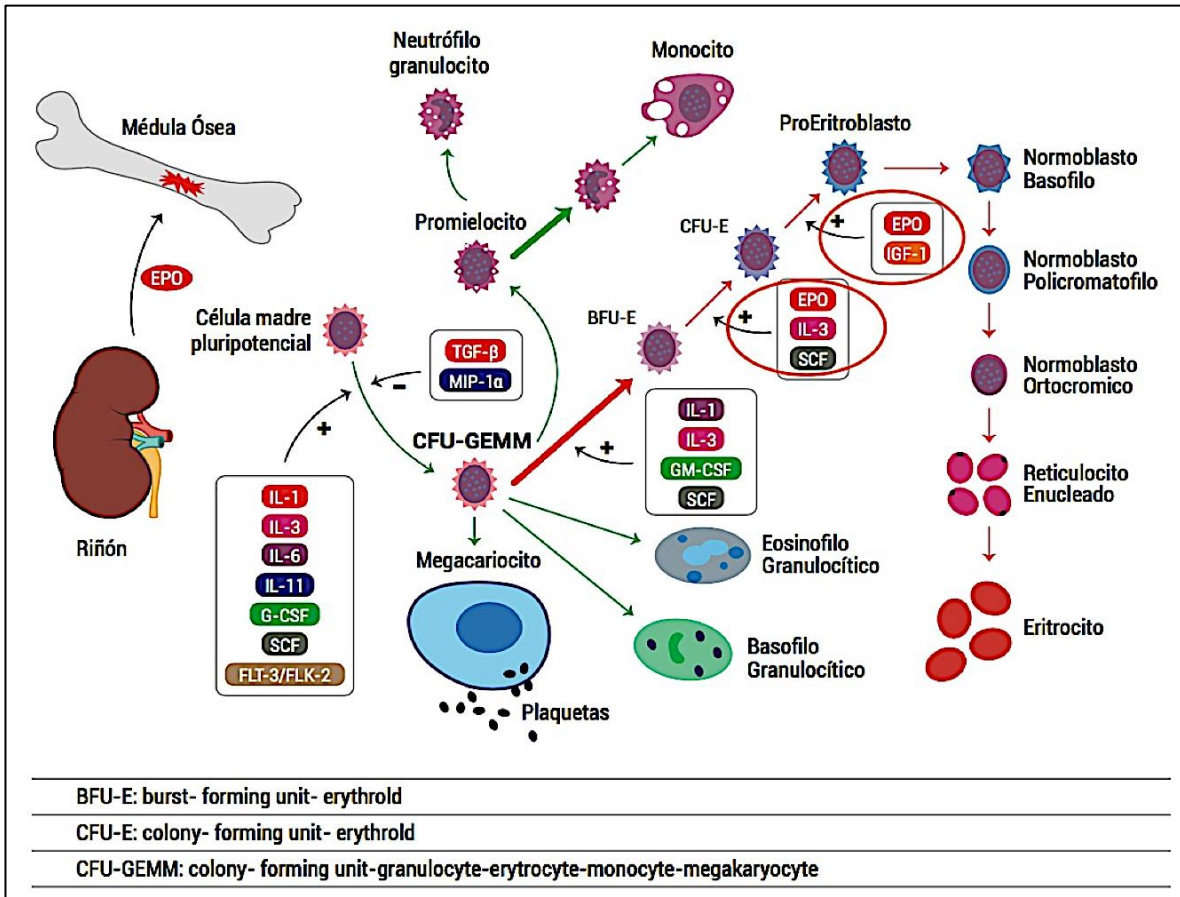


Figura 18. Sitio de accion de la Eritropoyetina.

La síntesis y liberación de EPO por las células renales depende del contenido local de oxígeno, y de la acción del factor inducible por hipoxia (FIH). Este es una proteína que se encuentra en dos isoformas alfa dependientes de oxígeno (FIH1alfa, y FIH2alfa), y una subunidad beta constitutiva. En condiciones de normoxia la unidad alfa2 del FIH es hidroxilada por la enzima prolil-hidroxilasa, uniéndose luego a la proteína von Hippel Lindau (VHL), para experimentar posterior degradación proteosomal. Bajo condiciones de hipoxia se inhibe la enzima prolil-hidroxilasa, estabilizándose la subunidad alfa2 del FIH, permitiendo que difunda hacia el núcleo y se una al elemento de respuesta a la hipoxia (HRE), induciendo la transcripción del gen de la EPO (Figura 19).

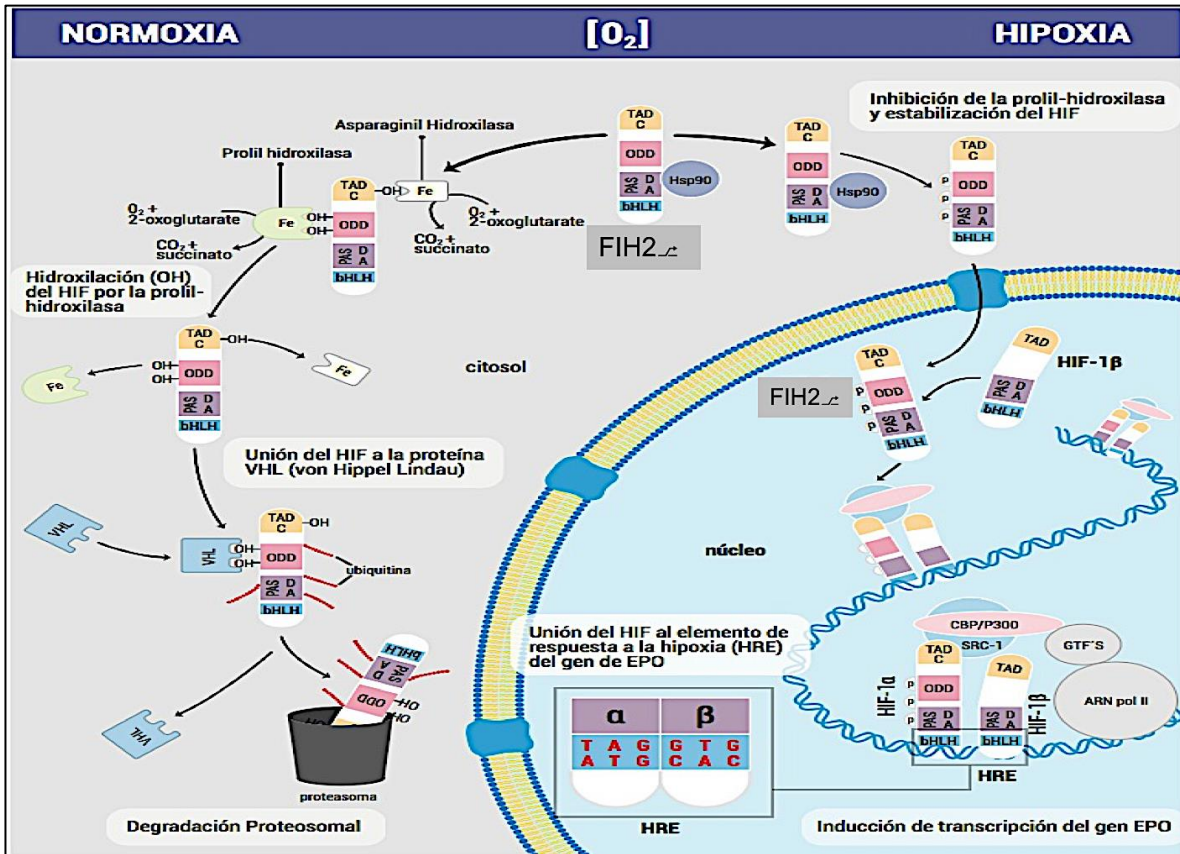


Figura 19. Factor Inducible de Hipoxia y transcripción de la EPO.

REFERENCIAS

- 1- Renke H G, Denker BM; Renal Pathophysiology, the essentials; Four edition; Baltimore; Lippincott Williams and Wilkins; 2014; 1- 30.
- 2- Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology; Sixth Edition; Elsevier Inc; 2019; 1-14.
- 3- Koeppen BM, Stanton BA; Renal Physiology; 5th edition; Philadelphia; Mosby Elsevier; 2013; 1-177.
- 4- Fogo AB. Fundamentals or Renal Pathology. Second Edition; Springer; 2014; 3-17.
- 5- Brenner and Rector. The Kidney. Edition 10; 2016; Elsevier; 42-110.
- 6- Miner JH. Glomerular basement membrane composition and the filtration barrier. Pediatr Nephrol. 2011;26:1413–1417.