

Palabras clave

Glomérulo, túbulo renal, mesangio, albúmina, volumen de filtración glomerular

Abreviaturas utilizadas

AMPc: adenosina monofosfato cíclico
Kf: coeficiente de filtración

Síntesis Inicial

El mantenimiento constante de la tasa de filtrado glomerular es uno de los procesos fisiológicos más importantes con respecto a la presión arterial. El sistema de filtrado glomerular tiene varios mecanismos que lo regulan: la autorregulación y la retroalimentación tubuloglomerular son los principales.

La tarea principal del riñón es filtrar plasma para poder regular la presión arterial, el balance hidroelectrolítico y ácido-base entre otras funciones. En general el riñón filtra mucho y reabsorbe la amplia mayoría de lo que filtra, pudiendo de esa manera adecuarse a las necesidades del organismo con suma facilidad. Los glomérulos son estructuras especialmente adaptadas para la ultrafiltración.

El filtrado glomerular es un ultrafiltrado de plasma virtualmente libre de proteínas, que consiste básicamente de una solución constituida por un solvente que es el agua, y por solutos de dos clases químicas principales: iones orgánicos y solutos orgánicos de bajo peso molecular, con concentraciones iniciales a nivel del seno de Bowman e inicio del túbulo contorneado proximal muy similares a las del plasma. A medida que el filtrado transcurre su recorrido por el túbulo renal, va modificando su composición hasta transformarse al salir del riñón en orina, una solución cuyo solvente es el agua y cuyos solutos comprende principalmente iones y moléculas de desecho metabólico de diversa índole, como urea, creatinina, ácido úrico, sulfatos, fosfatos, indoles, nitratos, etc.¹

La vía direccional que las sustancias filtradas toman desde la sangre a través de la barrera de filtración de un corpúsculo renal, conformado por la cápsula de Bowman y el glomérulo, hasta llegar al seno de Bowman, donde el ultrafiltrado de plasma es vertido, consta de tres etapas: La primera es atravesar las fenestraciones o ventanas de la capa endotelial que conforma la cara interna de la membrana basal

glomerular; la segunda está conformada por la membrana basal glomerular, una verdadera malla molecular compuesta principalmente por colágeno tipo IV, glucosaminoglicanos como el heparán sulfato, laminina, perlecano y nidógeno; y finalmente por la tercera estructura, representada por las hendiduras diafragmáticas, que interdigitan los pedicelos de los podocitos.^{2,3}

El endotelio del capilar glomerular contiene numerosas fenestras, que constituyen el 20–50% del área de la superficie capilar total. Sin embargo, el endotelio presenta a nivel superficial de membrana el glicocáliz, que impediría el pasaje de albúmina y otras proteínas plasmáticas. En este sentido, algunos estudios han sugerido que el glicocáliz endotelial podría ser la barrera a la filtración de albúmina, ya que se encontró en modelos animales de proteinuria un adelgazamiento del glicocáliz endotelial.³

La membrana basal glomerular consta de 3 capas, que desde el sector interno contiguo al endotelio hacia el sector externo conformado por los podocitos, se denominan rara interna, lámina densa y rara externa. Finalmente, en las hendiduras diafragmáticas se culmina el volcado del filtrado glomerular hacia el seno de Bowman. Es muy importante tener en cuenta que esta fina estructura histofisiológica funciona merced a la constante interacción que existe entre el endotelio y el podocito, la cual a su vez responde a verdaderos diálogos moleculares y hemodinámicos con el mesangio, con los vasos circundantes y con el componente intersticio tubular renal.¹⁻³ Estas estructuras no sólo permiten el pasaje

de agua y solutos de bajo y mediano peso molecular, sino que también constituyen las principales barreras a la filtración de macromoléculas, basándose en el tamaño molecular, en la morfología molecular y en la carga eléctrica.¹⁻⁴

La barrera de filtración del corpúsculo renal no pone obstáculos al paso de moléculas cuyos pesos moleculares son menores de 7000 Dalton, las cuales se filtran con gran avidez. Comprende iones pequeños, glucosa, urea, toxinas procedentes de desechos metabólicos, aminoácidos y hormonas. En el caso de las moléculas cuyo peso molecular varía de 7000 a 70000 Dalton, la cantidad filtrada es cada vez más pequeña conforme la molécula se torna más grande. Por tanto muchos péptidos plasmáticos y proteínas pequeñas naturales se filtran en grado importante. La barrera de filtración excluye casi por completo a la albúmina plasmática, que posee un peso molecular aproximado de 69000 Dalton. En este sentido, el mismo filtrado glomerular contiene cantidades muy pequeñas de esta proteína, del orden de 10 mg/L. Esta es sólo una proporción aproximada de 0.02% de la concentración de albúmina del plasma. En realidad, los poros existentes en la membrana basal glomerular son lo suficientemente grandes como para que por su radio pueda filtrar esta importante proteína. En el caso de la albúmina, es la carga eléctrica negativa la que juega un rol fundamental en la reflexión de la misma y su retención en el vaso arteriolar glomerular.⁵

La carga eléctrica es la segunda variable de la que depende la capacidad de filtración de macromoléculas. Para cualquier tamaño determinado, las macromoléculas con carga negativa se filtran en menor extensión y las de carga positiva, en mayor extensión. En gran medida esto obedece a que las superficies de todos los componentes de la barrera de filtración (cubiertas celulares del endotelio, membrana basal y

cubiertas celulares de los podocitos) contienen polianiones fijos como los glucosaminoglicanos, que repelen las macromoléculas con carga netas negativas. Esta repulsión eléctrica desempeña una función restrictiva de gran importancia que intensifica la que se debe sólo al obstáculo del tamaño. Si la albúmina o la barrera de filtración carecieran de carga, la albúmina se filtraría en grado considerable.³⁻⁵

Debe insistirse en que las cargas negativas de las membranas de filtración actúan como obstáculos sólo para las macromoléculas, no para los iones minerales o los solutos orgánicos de peso molecular bajo. De esta manera se filtran con libertad los iones de cloruro y bicarbonato a pesar de su carga negativa.⁵

Determinantes directos de la tasa de filtrado glomerular (tabla 38-1).

La variabilidad diaria de la tasa de filtrado glomerular es una característica propia de la función renal, y a mayor tasa, mayor excreción de agua y sal. La tasa o el volumen de filtrado glomerular dependen de la permeabilidad hidráulica de las arteriolas glomerulares, de su área de superficie y de la presión de filtración neta que resulta.^{1,4}

$$\text{Tasa de filtración} = \text{permeabilidad hidráulica} \times \text{área de superficie} \times \text{presión de filtración}$$

El área del lecho capilar se expresa a través de un coeficiente de filtración (K_f), que indica el producto de la permeabilidad hidráulica y el área de superficie.

Por otro lado, la presión de filtración es la suma algebraica de la presión hidrostática a ambos lados de la pared

Tabla 38-1. Determinantes de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y factores que influyen en ellos.*

Determinantes directos de la TFG: TFG= $K_f (P_{CG} - P_{CB} - \pi_{CG})$			Factores interactuantes y resultante
K_f	1	↑	Área de superficie glomerular (a causa de relajación de las células mensajeras glomerulares) Resultante: ↑ TFG
P_{CG}	1	↑	Presión arterial renal
	2	↓	Resistencia de la arteriola aferente (dilatación aferente)
	3	↑	Resistencia de la arteriola eferente (constricción eferente) Resultante: ↑ TFG
P_{CB}	1	↑	Presión intratubular por obstrucción del túbulo o sistema urinario extrarrenal Resultante: ↓ TFG
π_{CG}	1	↑	Presión oncótica general y plasmática
	2	↓	Flujo plasmático renal (incrementa la π_{CG} a lo largo de los capilares glomerulares) Resultante: ↓ TFG

TFG, tasa de filtración glomerular; K_f , coeficiente de filtración; P_{CG} , presión hidráulica capilar glomerular; P_{CB} , presión hidráulica de la cápsula de Bowman; π_{CG} , presión oncótica capilar glomerular. La inversión de todas las flechas del cuadro disminuyen las magnitudes de K_f , P_{CG} , P_{CB} y π_{CG} .

* Modificado de⁴

capilar, y la producida por las proteínas a ambos lados de la pared capilar, denominada presión oncótica. Entonces, las presiones a las que debe hacerse frente son cuatro: dos presiones hidrostáticas y dos presiones oncóticas. Éstas se refieren como fuerzas de Starling.^{1,4}

La presión hidráulica varía muy poco a lo largo de los glomérulos, y esto se debe a que el gran área total de los glomérulos ofrece en conjunto una resistencia pequeña al flujo y a que la arteriola aferente es de menor calibre que la eferente. Sin embargo, la presión oncótica en los capilares glomerulares cambia de modo sustancial a lo largo de la trayectoria de los glomérulos entre la entrada de la arteriola aferente y el egreso de la eferente. El solvente sale del espacio vascular hacia el seno de Bowman, por lo que al no filtrarse proteínas en condiciones normales, la concentración de éstas se eleva, disminuyendo el filtrado hacia el egreso del capilar del mesangio por el aumento de la presión oncótica vascular^{1,4} (tabla 38-1).

Coeficiente de filtración (Kf)

Los cambios en el Kf pueden deberse a enfermedades glomerulares primarias o secundarias, a trastornos hemodinámicos crónicos y a ciertas drogas, pero también está sujeta al control fisiológico normal. Diversas moléculas y citoquinas producen contracción o relajación de las células mesangiales intrínsecas glomerulares. Tal contracción puede restringir el flujo a través de algunas de las asas capilares, con reducción efectiva del área disponible para la filtración y en consecuencia del Kf. Este efecto es mediado por la angiotensina II secretada por el endotelio de la arteriola aferente. Esta disminución del Kf impacta en el volumen de filtrado glomerular reduciéndolo. La relajación vascular está mediada por prostaglandinas mesangiales, que aumentan el K_f.⁶

Autorregulación

Es de importancia extrema que los riñones conserven la filtración glomerular a un nivel apropiado para el organismo porque de ésta depende la excreción de agua y sal corporal total. Desde el punto de vista evolutivo, debido a que el agua es un recurso escaso en la vida terrestre (*entiéndase como vida no acuática*), y a la capacidad molecular higroscópica del sodio, el riñón está programado para retener más fácilmente agua y sal que para excretarla. Desembarazarse de una sobrecarga de agua y sal al riñón le llevará aproximadamente hasta 72 horas, siempre y cuando luego de la sobrecarga se retorne a una ingesta de solvente y soluto basal y menor a la que produjo la sobrecarga. En este circuito, el factor natriurético actúa como mediador favoreciendo la natriuresis. A medida que la sobrecarga de agua y sal aumenta en forma gradual y crónica, o se mantiene elevada, el umbral que detectará la interacción glomerulotubular para excretar la carga de agua y sal aumentará. De esta manera la concentración de ambas sustancias a nivel sistémico será cada vez mayor. Es por ello que la presión arterial renal influirá en forma significativa

sobre el volumen del filtrado glomerular. El incremento de este último aumenta la excreción renal de sal y agua, un proceso que se denomina *natriuresis por presión*, en tanto que la disminución de la presión arterial reduce la excreción de ambas. Las moléculas involucradas principalmente son las prostaglandinas y el óxido nítrico mesangial.^{1,7,8} De esto se desprende que virtualmente en la génesis de la hipertensión arterial primaria, el riñón es en primera instancia el generador o "culpable" de la misma, aún en ausencia de enfermedad renal clínicamente ostensible, y luego será víctima de ella, generándose un circuito de retroalimentación positivo con alcance multisistémico, como la hipertrofia ventricular, la insuficiencia cardíaca, el remodelamiento arterial sistémico, el daño vascular cerebral, entre otros.

Debido a la autorregulación renal, el flujo sanguíneo no cambia en proporción con las modificaciones de la presión arterial. Estas variaciones en la presión arterial quedan amortiguadas a nivel parenquimatoso. El incremento en la presión hidrostática que llega a través de las arteriolas aferentes al glomérulo se contrarresta con un aumento de la resistencia vascular que anula casi por completo el aumento de la presión a nivel glomerular. Las presiones impulsoras más elevadas producen también un flujo mayor. El flujo sanguíneo renal varía poco cuando la presión arterial media cambia. Este fenómeno se debe en parte a una reacción directa del músculo liso vascular al estiramiento o la relajación. Esta reacción miógena se ve acompañada de señales intrarrenales protagonizadas por el óxido nítrico como principal dilatador, y la angiotensina II, la endotelina, la adenosina, y el AMPc, como vasoconstrictores mesangiales. Además de mantener los cambios del flujo sanguíneo renal prácticamente inalterados, los procesos autorreguladores mantienen también casi constantes los cambios en el volumen de filtrado glomerular.^{1,4,9}

La interacción glomerulotubular se logra mediante un proceso de retroalimentación túbuloglomerular. Ésta es la retroalimentación que ocurre desde los túbulos proximales y distales hacia el glomérulo. Por medio de esta retroalimentación túbuloglomerular, conforme el volumen de filtración de una nefrona individual aumenta o disminuye, la cantidad de sodio que escapa a la resorción en el túbulo proximal y el asa de Henle también lo hace. La mayor cantidad de sodio filtrado indica que queda más sodio en la luz tubular proximal, y que su concentración aumenta al llegar a la mácula densa. Al final del asa de Henle y en yuxtaposición con el glomérulo se encuentra la mácula densa. Ésta, está compuesta por un grupo especial de células de la pared tubular donde la nefrona pasa entre las arteriolas aferente y eferente. Las células de la mácula densa, discretamente más altas que el resto de las células del epitelio cúbico tubular distal, sienten la cantidad de sodio y cloro que hay en la luz tubular. Un resultado de las concentraciones cambiantes de cloruro de sodio luminal es el aumento o la disminución de la secreción de agentes transmisores hacia el espacio intersticial que afecta la filtración en el glomérulo cercano. Las grandes cantidades de sodio que fluyen más allá de la mácula densa ocasionan un descenso en la tasa de filtración glomerular; las concentraciones bajas de éste que fluyen más allá permiten

que la tasa de filtración sea más elevada, como si cada nefrona ajustara su filtración de modo que se conserve la cantidad adecuada de sodio en la luz para que fluya más allá de la mácula densa.^{1,4}

De esta manera, si la concentración de cloro y sal (y por ende de agua) decae, la mácula densa sensa esta caída y se estimulará localmente la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares. Los adrenorreceptores β_1 del sistema simpático juegan un rol destacado en esta liberación de renina. Luego la renina provocará la conversión del angiotensinógeno circulante en angiotensina I, la que luego se convertirá en angiotensina II por acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina. Además de su acción vasoconstrictora sobre la arteriola eferente, para aumentar la presión hidrostática glomerular y lograr una mayor tasa de filtración de agua y sal a nivel glomerular, la angiotensina II es una molécula inflamatoria y profibrótica. Asimismo estimulará la secreción de aldosterona, para potenciar un efecto de retención de agua y sal en el túbulo colector.^{1,4,9}

Si la concentración de agua y sal aumentan, las células de la mácula densa no sólo estimularán una disminución en la síntesis de renina por las células yuxtaglomerulares, sino que localmente a través de vías paracrinas mesangiales producirán vasoconstricción de la arteriola aferente a través de la adenosina, y de esta manera se reducirá la presión hidrostática en los capilares glomerulares, contracción de las células mesangiales glomerulares y caída del coeficiente efectivo de filtración. Ambos procesos disminuirán la tasa de filtración de cada nefrona, manteniendo un nivel apropiado de flujo

vascular y apropiado para el resto de esta unidad anatómico-funcional que es la nefrona.^{1,4,10}

Bibliografía sugerida

1. Rose BD. Renal circulation and glomerular filtration rate. En: Rose BD & Post TW, eds. *Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5a ed. New York: McGraw Hill, 2001:21-70
2. Abrahamson DR. Structure and development of the glomerular capillary wall and basement membrane. *Am J Physiol* 1987 253:F783-799
3. Haraldsson B, Nyström D, Deen F. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008 88: 451-487
4. Eaton DC, Pooler JP. Renal functions, anatomy, and basic processes. En: Vander AJ ed. *Renal Physiology*. 6ª ed. New York: McGraw Hill, 2004: 24-36
5. Ohlson M, Sörensson J, Lindström K, Blom AM, Fries E, Haraldsson B. Effects of filtration rate on the glomerular barrier and clearance of four different shaped molecules. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001 281: F103-113
6. Striker GE, Striker LJ. Glomerular cell cultura. *Lab Invest* 1985 53:122-129
7. Guyton AC. Blood pressure control-Special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991 252:1813-1816
8. Guarasci G, Line RL. Pressure-natriuresis following acute and chronic inhibition of nitric oxide synthase in rats. *Am J Physiol* 1996 270: R469-476
9. Hall JE, Guyton AC, Jackson TE y col. control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 1977 233: F366-373
10. Spielman WS, Arend JS. Adenosine receptors and signaling in the kidney. *Hypertension* 1991 17: 117-121