

**Revisión**

## El manejo de la urea y su mecanismo de adaptación durante la enfermedad renal

Elsa Zotta, Federico Ochoa, Nesmo Levy Yeyati, Cristina Ibarra

Laboratorio de Fisiopatogenia, Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. UBA

### RESUMEN

La urea es el principal producto final del metabolismo proteico y es excretada en su mayor parte por la orina. Su excreción no sólo está determinada por la filtración glomerular sino también por la reabsorción tubular que le permite jugar un papel importante en la producción de una orina concentrada y en el mantenimiento del agua corporal. El movimiento rápido de urea a través del epitelio tubular y endotelio vascular se realiza por mecanismos de transporte facilitados por UT-A y UT-B que generan y mantienen el intersticio medular hipertónico. Múltiples factores pueden afectar el manejo de la urea tanto en una insuficiencia renal aguda como crónica. En uremia, el riñón utiliza vías de excreción de urea que pueden involucrar la regulación en la expresión de UTs. El objetivo de este trabajo es realizar una actualización sobre los mecanismos de adaptación inducidos por la uremia.

**Palabras clave:** Urea, transportadores de urea, insuficiencia renal crónica.

### ABSTRACT

Urea is the principal final product of the proteic metabolism and excreted in large amount by the urine. Urea excretion is determined not only by glomerular filtration but also by tubular reabsorption. Both mechanisms play an important role in producing concentrated urine and the maintenance of the body water. The rapid movement of urea through the tubular epithelium and vascular endothelium is performed by UT-A and UT-B that generates and maintains a hypertonic medullar interstitium. Multiple factors can affect the handling of urea in acute and chronic renal failure. In uremia, kidney uses ways of urea excretion that may involve the regulation in the expression of UTs. The aim of this paper is to provide an update on the mechanisms of adaptation induced by the uremia.

**Key-Words:** Urea, urea transporters, chronic renal failure

### INTRODUCCIÓN.

Desde el comienzo de la historia el hombre demostró interés por las distintas funciones del cuerpo humano, sus alteraciones en el proceso de enfermedad y la forma de curarlas. Pasando por la etapa del pensamiento mágico hasta los últimos descubrimientos científicos, el riñón y sus manifestaciones siempre fueron uno de los principales puntos de interés. La introducción hacia mitad del siglo XX de métodos histoquímicas y citoquímicos en la microscopía óptica y electrónica, permitió conocer en más detalle las estructuras y establecer su correlación con las funciones renales. El advenimiento de técnicas de fluorescencia, morfometría, microscopía de barrido y de biología molecular reveló un mayor desarrollo de estas correlaciones.

La conservación del volumen, composición y distribución de los líquidos orgánicos es una función esencial para el bienestar y la supervivencia de todos los animales. El flujo continuo de agua y solutos que se lleva a cabo a través de todas las membranas celulares durante la vida asegura que los riñones regulen el volumen y la tonicidad de los compartimientos intra y extracelular. El hombre tiene aproximadamente 1.500.000 de nefronas y un volumen de filtrado glomerular (VFG) de 125 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo el hombre puede sobrevivir, con menos de 40.000 nefronas funcionantes. El reto a la supervivencia que supone esta pérdida de nefronas es contrarrestado por una serie de mecanismos de adaptación.

Desde un punto de vista cuantitativo, las tasas de excreción de algunos de los principales solutos de los líquidos corporales (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>) pueden ser regulados con la precisión suficiente para permitir que se mantenga el balance exterior con niveles muy bajos de función renal. No obstante, a medida que disminuye el número de nefronas y se reduce el VFG los solutos que son excretados principalmente por filtración glomerular, como la urea y la creatinina, aumentan en sangre.

## Manejo renal de urea

La urea es el principal producto final del metabolismo proteico en mamíferos. Su formación tiene lugar en el hígado de los animales ureotélicos (mamíferos y anfibios) donde los grupos amino de los  $\alpha$ -aminoácidos se incorporan al ciclo de la urea.

La urea es filtrada en los glomérulos renales y excretada en su mayor parte por la orina. Constituye alrededor del 50% de los solutos urinarios en sujetos que consumen una dieta proteica habitual y corresponde aproximadamente al 90-95% de la excreción total de nitrógeno. También puede ser excretada en una menor proporción por el sudor y por vía intestinal.

La excreción diaria de productos nitrogenados en condiciones normales es de 300 a 600 mmoles de urea, 8 a 16 mmoles de creatinina y 25 a 50 mmoles de amonio. La urea tiene una relativamente baja concentración en el plasma y en el ultrafiltrado glomerular (4 a 10 mmol/L) y se concentra progresivamente a lo largo de la nefrona hasta alcanzar valores de 40 a 400 mmol/L en la orina.

La excreción de urea no sólo está determinada por el VFG sino también por la reabsorción tubular que le permite jugar un papel importante en la producción de una orina concentrada y en el mantenimiento del agua corporal.

La reabsorción tubular de urea ocurre en diferentes lugares de la nefrona y puede esquematizarse en dos mecanismos: 1) un proceso constitutivo en la nefrona proximal que es responsable del 40% de la reabsorción isosmótica de la urea filtrada y 2) un mecanismo regulado de reabsorción de urea en la nefrona distal que depende del nivel de diuresis<sup>(1)</sup>. En condiciones de antidiuresis, la hormona antidiurética (HAD) produce un aumento de la permeabilidad al pasaje de urea en los túbulos colectores medulares papilares que permiten la rápida reabsorción de urea al intersticio medular papilar<sup>(2,3)</sup>.

La reabsorción de urea junto con la de ClNa en el asa ascendente gruesa de Henle son responsables de la hipertonicidad del intersticio medular que crea un gradiente osmótico favorable para la reabsorción de agua.

La urea reabsorbida en la médula renal, es secretada hacia las ramas descendente y ascendente delgadas de las asas de Henle y hacia la vasa recta descendente en un proceso denominado reciclado de la urea que evita la disipación del gradiente osmótico corticomédular. Así, el riñón puede eliminar grandes cantidades de urea en un volumen urinario pequeño porque, al mismo tiempo, debe conservar eficientemente el agua.

El requerimiento de agua para excretar urea es menor que el que se necesita para excretar una cantidad osmóticamente equivalente de ClNa. Distintos estudios demuestran que cuando se ingieren mezclas de urea con ClNa el agua que se necesita para excretar estas dos sustancias es menor que la requerida para excretar una cantidad osmóticamente equivalente de cada una de ellas por separado<sup>(4,5)</sup>.

El movimiento rápido de urea a través del compartimiento tubular y también del vascular se realiza por mecanismos de transporte facilitado que generan y mantienen el intersticio medular hipertónico<sup>(6,7)</sup>.

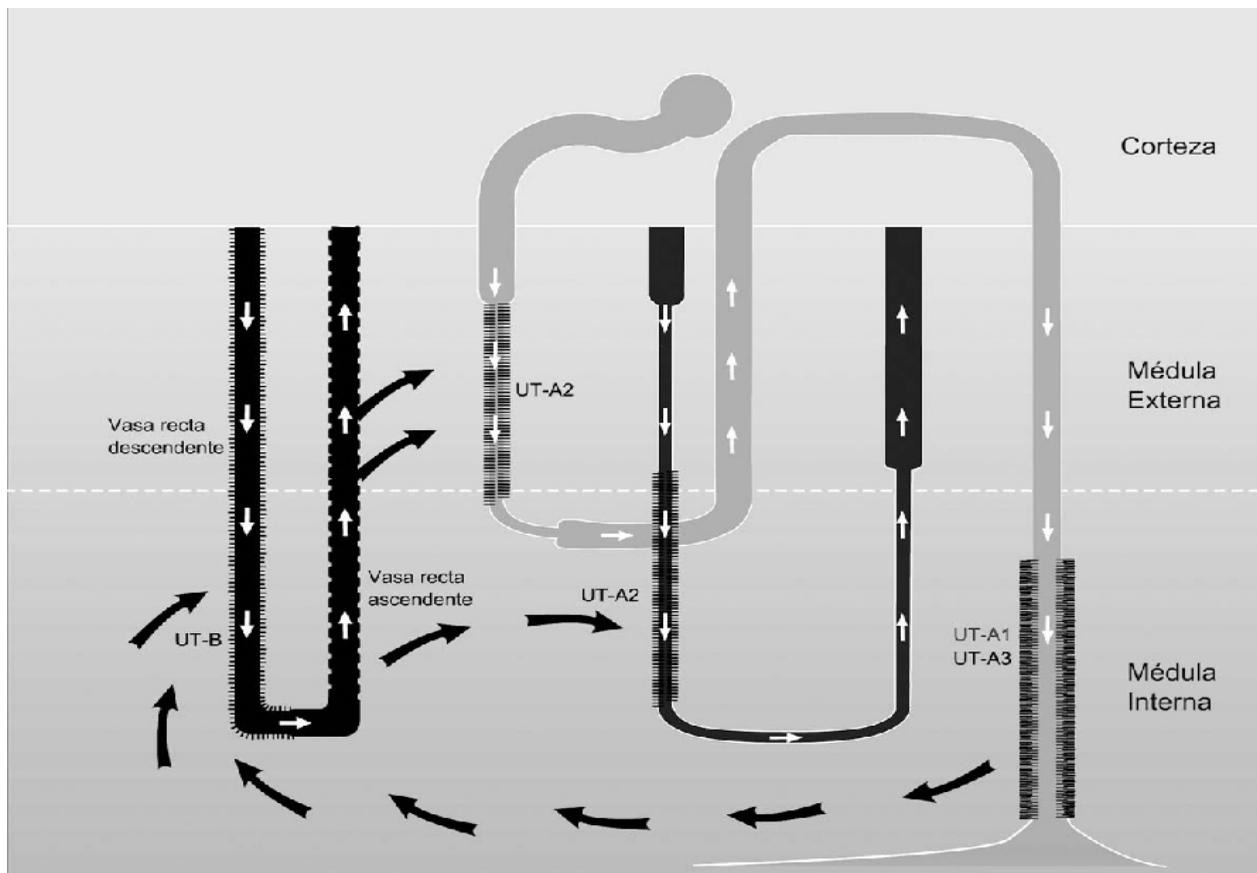
El pasaje de urea es mediado por transportadores de urea. Hasta el presente dos familias de transportadores de urea se identificaron en mamíferos: transportadores de urea tipo UT-A localizados en los túbulos renales y transportadores de urea tipo UT-B presente en eritrocitos y células endoteliales<sup>(8)</sup>.

A su vez, cuatro isoformas de UT-A se localizan en la médula renal: UT-A1 en la membrana apical del túbulo colector medular interno, UT-A2 en la rama descendente delgada de las asas de Henle cortas y largas, UT-A3 en la membrana apical de la porción terminal del túbulo colector medular interno y UT-A4 en médula renal aunque aún no se conoce su exacta ubicación<sup>(9-12)</sup>.

Así, el aporte permanente de urea al intersticio medular interno es producto de la reabsorción de urea en el túbulo colector medular a través de UT-A1 dependiente de HAD y el eficiente reciclado de la urea en la rama descendente delgada de Henle a través de UT-A2 y en la vasa recta a través de UT-B1 (Figura 1). En conclusión, se puede afirmar que los transportadores de urea tipo UT que se expresan en la médula renal son fundamentales para la generación del gradiente osmótico necesario para concentrar la orina. En los últimos años se ha dado un gran impulso al conocimiento de los UT y sus posibles mecanismos de regulación.

## Manejo renal de la urea en las nefronas remanentes

Es interesante considerar como la insuficiencia renal crónica (IRC) puede afectar la capacidad de concentración urinaria por un lado y la capacidad de concentrar la urea por el otro. La caída de la osmolalidad urinaria y el aumento del flujo urinario reflejan una significativa caída en la habilidad de conservar agua. Múltiples factores pueden contribuir a esta alteración,



### Figura 1 Reciclado de la urea.

La reabsorción en la última porción del tubo colector medular interno ofrece un alto aporte de urea al intersticio medular. Esta ingresa al asa de Henle descendente mediante el UT-A2 y a la vasa recta ascendente a través del epitelio fenestrado. De la vasa recta descendente se escapa vía el transportador UT-B1. La disposición de estas estructuras permite el establecimiento de un reciclado en la nefrona y entre el sistema de vasos rectos.

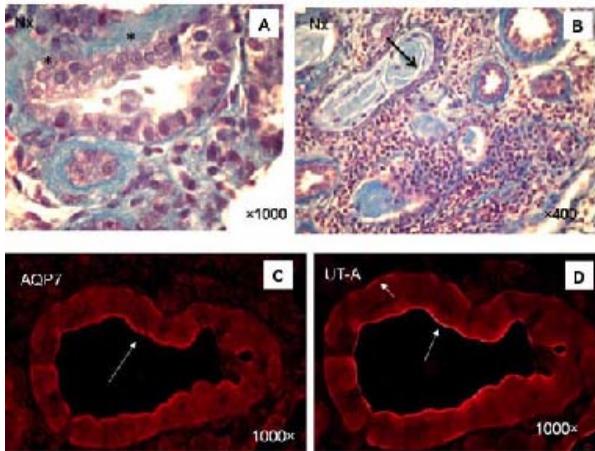
incluyendo la modificación en la respuesta a la HAD en el túbulo colector cortical <sup>(13)</sup>, la disminución en el número de receptores V2 para HAD en médula renal <sup>(14)</sup>, y la cantidad de acuaporinas en el riñón completo <sup>(15)</sup>.

Cuando la noxa actuante produce el cese brusco de la función renal y es lo suficientemente importante como para inducir daño histológico, los fenómenos adaptativos desencadenados difieren en algunos puntos a cuando la lesión parenquimatosa es lenta, progresiva e irreversible con pérdida de masa funcional y mecanismos de transporte imprescindibles para cumplir con esa función.

En ambos casos la regulación de la urea cobra una importancia fundamental, ya que en forma aguda ó cró-

nica el organismo debe desembarazarse de productos nitrogenados que habitualmente son eliminados por el riñón. Para ello, tiende a buscar vías de excreción que no son las clásicas, como por ejemplo el aumento de transportadores de urea descritos en hígado en casos de uremia con acidosis <sup>(16)</sup>, y en el corazón durante la insuficiencia cardiaca <sup>(17)</sup>.

En un modelo experimental de IRC en ratas por 5/6 de nefrectomía pudimos observar fibrosis túbulo-intersticial con infiltrado inflamatorio mononuclear (Figura 2 A y B), y la presencia de transportadores de urea tipo UT-A2 que colocalizan con canales de agua (AQP7) presentes en la pars recta de las nefronas remanentes (Figura 2 C y D) <sup>(18)</sup>.



**Figura 2.** Ratas con insuficiencia renal crónica. Se observa fibrosis intersticial peritubular (asteriscos) con un marcado infiltrado inflamatorio mononuclear (flecha) (A y B). Los túbulos identificados como pars recta (AQP7 positivos), mostraron la expresión apical y basolateral del UT-A (C y D).

La secreción de la urea a través de este UT-A2 podría ser un mecanismo que se pone en juego para compensar las nefronas faltantes en la función de desecho de los productos nitrogenados<sup>(19, 20)</sup>. Nuestros estudios de inmunoblot demuestran que la proteína correspondiente a la forma glicosilada del UT-A2, aumenta en corteza y en la banda externa de la médula externa. Klein y col.<sup>(21)</sup> publicaron que esta forma del UT-A2 ubicada en la membrana plasmática aumentó en el hígado de ratas urémicas lo que sugiere que el aumento de UT-A2 podría ser una respuesta adaptativa para proteger al hígado de la acidosis<sup>(21)</sup>.

Otros estudios realizados en ratas con 5/6 de nefrectomía y 5 semanas con dieta normoproteica demostraron una reducción en la expresión de UT-A en las nefronas remanentes como respuesta adaptativa de la médula interna a la IRC<sup>(22)</sup>.

Estos mecanismos adaptativos ocasionan alteraciones de las nefronas remanentes que deterioran aún más la función renal. Bankir y col.<sup>(23)</sup> postularon que la urea estimularía la reabsorción de NaCl en el asa ascendente gruesa de Henle con la consiguiente disminución de su concentración a nivel tubular.

De esta manera, el NaCl llegaría con una menor concentración a la mácula densa, lo que inhibiría el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular. Una inhibición de este mecanismo podría contribuir a la hiperfiltración glomerular que se observa habitualmente en la IRC<sup>(24)</sup>

La secreción de urea como contribución al deterioro de las nefronas remanentes puede explicar la observación realizada en pacientes de que la dieta hipoproteica enlentece la progresión a la IRC.

En cambio, el manejo de la urea durante la insuficiencia renal aguda (IRA), es variable. Se ha informado que en la IRA secundaria a hipoperfusión renal se incrementa la reabsorción de urea y disminuye la EFurea a valores menores del 35%. Por otra parte, en situaciones opuestas de sobrehidratación como el síndrome de secreción inadecuada de hormona anti-diurética, la EFurea es mayor del 65% que se debería también a una secreción de urea en la porción más distal de los túbulos proximales<sup>(25, 26)</sup>.

Además, se ha informado que durante la IRA por endotoxemia, inducida por la inoculación de LPS, disminuye la expresión UT-A1, UT-A2 y UT-A3<sup>(27, 28)</sup>. Esto puede deberse a que la liberación de citoquinas proinflamatorias pueden afectar la expresión de los UT en tejidos renales<sup>(29-32)</sup>.

Por el contrario, recientemente se describió a través de estudios de Western blot que en casos de IRA inducida por cisplatino, droga que produce una necrosis tubular aguda, no se detectaron alteraciones en la densidad de las bandas para UT-A1, UT-A2 y UT-A4 en médula renal interna y externa, aunque los autores no descartan una modificación cualitativa de estas proteínas<sup>(33)</sup>. En un modelo experimental de Síndrome Uremico Hemolítico en ratas por inyección intraocular de toxina Shiga observamos una IRA caracterizada por necrosis tubular aguda sin daño glomerular<sup>(34)</sup>

En forma similar a la IRA inducida por cisplatino no se observaron alteraciones en la excreción fraccional de urea y la expresión de UT-A1, UT-A2 y UT-A4.

En conclusión, durante el desarrollo de la falla en la función renal se ponen en marcha una serie de mecanismos de adaptación para el mantenimiento de un medio interno compatible con la vida. La regulación de la excreción renal de la urea es fundamental para la eliminación de productos nitrogenados y para generar el gradiente hipertónico medular que contribuye al mecanismo de concentración de la orina.

Recientes publicaciones muestran que las nefronas remanentes modifican la expresión de transportadores de urea tipo UT-A. Es posible que esta respuesta adaptativa se produzca para regular la concentración plasmática de urea en la nueva condición fisiopatológica. Pero también es posible que influya en la destrucción de la masa renal remanente. Nuevos experimentos deberán realizarse para entender cómo estos mecanismos contribuyen a la progresión de la IRC.

**Agradecimientos.**

Nuestro reconocimiento al Dr. Horacio A. Repetto del Servicio de Nefrología, Hospital Posadas por realizar una crítica revisión de este trabajo.

**Bibliografía**

- 1) Shannon JA: Glomerular filtration and urea excretion in relation to urine flow in the dog. *Am J Physiol* 117: 206–225, 1936
- 2) Sands JM, Knepper MA: Urea permeability of mammalian inner medullary collecting duct system and papillary surface epithelium. *J Clin Invest* 79: 138–147, 1987
- 3) Sands JM, Nonoguchi H, Knepper MA: Vasopressin effects on urea and H<sub>2</sub>O transport in inner medullary collecting duct subsegments. *Am J Physiol* 253: F823–F832, 1987
- 4) Gamble JL, McKhann CF, Butler AM, Tuthill E: An economy of water in renal function referable to urea. *Am J Physiol* 109: 139–154, 1934
- 5) Gamble JL, Putnam MC, McKhann CF: The optimal water requirement in renal function: I. Measurements of water drinking by rats according to increments of urea and of several salts in the food. *Am J Physiol* 88: 571–580, 1929
- 6) Sands JM. Regulation of renal urea transporters. *J Am Soc Nephrol* 10: 536-646, 1999
- 7) Bagnasco SM. How renal cells handle urea. *Cell Physiol Biochem* 10: 379-384, 2000
- 8) Sands JM, Timmer RT, and Jun RB. Urea transporters in kidneys and erythrocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 273: F321-F339, 1997
- 9) Shayakul C, Knepper MA, Smith CP, DiGiovanni SR, and Hediger MA. Segmental localization of urea transporter mRNAs in rats kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 272: F654- F660, 1997
- 10) Shayakul C, Smith CP, Mackenzie HS, Lee WS, Brown D, and Hediger MA. Long-term regulation of urea transporter expresión by vasopressin in Brattleboro rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F620- F627, 2000
- 11) Terris J. Knepper M, and Wade J. UT-A3 localization and characterization of an additional urea transporter isoform in the IMCD. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F325-F332, 2001
- 12) Karakashian A, Timmer RT, Klein JD, Gunn RB, Sands JM and Bagnasco SM. Cloning and characterization of two new isoforms of the rat kidney urea transporter: UT-A3 and UT-A4. *J Am Soc Nephrol* 10: 230-237, 1999
- 13) Fine E, Schlondorff D, Trizna W, Gilbert R, Bricker N., Functional profile of the isolated uremia nephron. *J Clin Invest* 60: 1519-1527, 1978
- 14) Teitelbaum J, McGuinness. Vasopressin resistance in chronic renal failure: Evidence for the role of decreased V2 receptor mRNA. *J Clin Invest* 96: 378-385, 1995
- 15) Kwon T, Frokiaer J, Knepper M, Nielsen S. Reduced AQP1-2 and 3 levels in kidneys of rats with CRF induced by surgical reduction in renal mass. *Am J Physiol* 275: F724-F741, 1998
- 16) Klein J, Bailey J, Sands J. et al. UT-A urea transporter protein expressed in liver: upregulation by uremia. *J Am Soc Nephrol* 10: 2076-2083, 1999.
- 17) Duchesne R, Klein J, Velotta J, Doran J, Rouillard P, Roberts B, Mc Donough A, Sands J. UT-A urea transporter protein in heart: increased abundance during uremia, hypertension, and heart failure. *Circ Res* 89: 139-145. 2001.
- 18) Zotta E, Ochoa F, Damiano A, Tironi Farinati C, Silberstein C, Levy Yeyati N, Ibarra C. Pars recta expression of the UT-A transporter in 5/6 nephrectomized rats. *J Nephrol* 21: 947-958, 2008.
- 19) Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Riesebach RE, Bricker NS. Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA*, 199: 252-256, 1967
- 20) Yeyati N, Rodo E, Rodeno J, Tanus E, Depine S, Creparula H. Manejo renal de la urea por el riñón transplantado, estudio retrospectivo en 17 pacientes. *Sociedad Latinoamericana de Nefrología, A.C*, 1979.
- 21) Klein JD, Rouillard P, Roberts BR, Sands JM. Acidosis mediates the up regulation of UT-A protein in livers from uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 13:581-587, 2002.
- 22) Hu MC, Bankir L, Michelet S, Rousselet G, Trinh-Trang-Tan M-M. Massive reduction of urea transporters in remnant kidney and brain of uremic rats. *Kidney Int* 58:1202–1210, 2000.
- 23) Bankir L. Bouby N, Trinh-Trang-Tan MM, Ahloulay M. and Promeneur D. Direct and indirect cost of urea excretion. *Kidney Int* 49: 1598-1607, 1996
- 24) Trinh-Trang-Tan MM, Bankir L. Integrated function of urea transporters in the mammalian kidney. *Exp Nephrol* 6: 471-479. 1998
- 25) Kaplan A, Kohn O. Fractional excretion of urea as a guide to renal dysfunction. *Am J Nephrol.* 1992;12:49-54; Bazerque F. Síndromes hipoosmolares e hiperosmolares. In Pacin J (Ed). *Terapia Intensiva*. Buenos Aires. Panamericana. 389-376, 1995
- 26) Bankir L, Tinh-Trang-Tan M. Urea and the kidney. In Brenner B (Ed) *The Kidney*. Philadelphia. W.B.Saunders. 637-679, 2000
- 27) Schmidt C, Höcherl K and Bucher M. Cytokine-mediated regulation of urea transporters during experimental endotoxemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 292:1479-1489, 2007
- 28) Grinevich V, Knepper MA, Verbalis J, Reyes I, Aguilera G. Acute endotoxemia in rats induces down-regulation of V2 vasopressin receptors and aquaporin-2 content in the kidney medulla. *Kidney Int* 65: 54–62, 2004
- 29) Bucher M, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A. Cytokine-mediated downregulation of vasopressin V(1A) receptors during acute endotoxemia in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282: R979–R984, 2002
- 30) Bucher M, Ittner KP, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A. Downregulation of angiotensin II type 1 receptors during

sepsis. *Hypertension* 38: 177–182, 2001

31) Bucher M, Kees F, Taeger K, Kurtz A. Cytokines down-regulate alpha1-adrenergic receptor expression during endotoxemia. *Crit Care Med* 31: 566–571, 2003

32) Bucher M, Taeger K. Endothelin-receptor gene-expression in rat endotoxemia. *Intensive Care Med* 28: 642–647, 2002

33) Ecelbarger C, Sands J, Doran J, Cacini W and Kishore B. Expression of salt and urea transporters in rat kidney during cisplatin-induced polyuria *Kidney International*, Vol. 60, pp. 2274–2282, 2001

34) Zotta E. Manejo renal del agua y la urea durante la insuficiencia renal aguda y crónica. Tesis de Doctorado. Biblioteca de Graduados. Facultad de Medicina UBA, 2004

---

Recibido en forma original: 16 de Diciembre de 2008

En su forma corregido 09 de Enero de 2009

Aceptación Final: 22 de Enero de 2009

Dra. Elsa Zotta

Paraguay 2155 piso 7\* Sector Paraguay Departamento de Fisiología

C.P. – 1121 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

Tel: (54-11) 5959- 9500 interno 2141

e-mail: ezotta@fmed.uba.ar