

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea



ZTF-FCT

Zientzia eta Teknologia Fakultatea  
Facultad de Ciencia y Tecnología



Trabajo Fin de Grado  
Grado en Ingeniería Química

# Modelo fisicoquímico de nucleación y crecimiento de cristales en interfases y membranas biológicas

Autor:  
Sánchez Rio, Iker  
Director:  
Dr. Federico Mijangos  
Codirectora:  
Dra. Arrate Celaya

© 2016, Iker Sánchez Rio

Leioa, Junio de 2016

*A Manuel Sánchez López (07/04/1933 – 26/06/2016), por ser uno de los principales pilares de mí vida, por su apoyo, y por enseñarme que siempre tengo que luchar y que nunca debo rendirme.*

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS .....	1
2. DESCRIPCIÓN FISIOLÓGICA DEL RIÑÓN .....	5
2.1 EL APARATO URINARIO .....	5
2.1.1. El riñón.....	5
2.1.2. La nefrona .....	7
3. MODELO DE FLUJO DEL RIÑÓN .....	14
3.1. DESCRIPCIÓN DE FLUJO EN EL INTERIOR DE LA NEFRONA .....	14
3.1.1. Túbulo proximal, asa de Henle y túbulo distal .....	14
3.2. VARIACIÓN DEL TIEMPO DE RESIDENCIA .....	17
3.3. RÉGIMEN DE FLUJO EN LA NEFRONA .....	18
3.4. COEFICIENTE DE FRICCIÓN EN LA NEFRONA.....	22
3.5. RUGOSIDAD ABSOLUTA EN LA NEFRONA.....	23
4. GRADO DE SOBRESATURACIÓN DE LA HIDROXIAPATITA EN LA NEFRONA .	25
4.1. CRISTALOGÉNESIS .....	25
4.1.1. Concepto de la sobresaturación .....	25
4.1.2. Nucleación cristalina.....	26
4.1.3. Crecimiento cristalino.....	27
4.1.4. Agregación cristalina .....	27
4.2. CÁLCULO DEL GRADO DE SOBRESATURACIÓN .....	27
4.2.1. Grado de sobresaturación en la orina.....	30
4.2.2. Grado de sobresaturación en el plasma.....	36
5. CONCLUSIONES .....	41
6. BIBLIOGRAFÍA.....	43

## 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los cálculos renales, más conocidos como piedras en el riñón, son solidificaciones sólidas que se forman en la parte superior del aparato urinario. Se trata de un problema de salud serio, que afecta hasta casi el 14% de la población, y en mayor medida a los varones (Grases y cols., 2001).

Hay muchas razones para la formación de los cálculos renales. A continuación se presenta un listado de factores de riesgo y antecedentes (Connor, 2014).

- Antecedentes hereditarios de cálculos renales.
- Acidosis tubular renal (enfermedad hereditaria, probabilidad del 70% de sufrirlos).
- Infecciones de orina.
- Inflamación crónica en el intestino.
- Trastorno en el metabolismo del ácido úrico, la gota y obstrucción de las vías urinarias.
- Ingesta de antiácidos (aumenta el riesgo en adultos).
- Individuos que han padecido cálculos renales.
- Enfermedades renales quísticas e hiperparatiroidismo.
- Los cálculos de estruvita pueden afectar a personas con infección en el tracto urinario (caso muy poco frecuente).
- Individuos con tratamiento para el VIH.
- Cáncer o sarcoidosis (riesgo de formación de cálculos de calcio en el riñón).
- Tener un riñón o forma renal anormal.

En los estudios llevados a cabo estos últimos 30 años se han realizado avances considerables en este campo, pero es importante resaltar que los avances de la comprensión de la patogenia de los cálculos renales no va en paralelo al diagnóstico de los mismos (Miller y cols., 2007).

Las piedras en el riñón se originan frecuentemente por la sobresaturación de la orina, es decir, la concentración urinaria del compuesto susceptible de formar el cálculo está en una concentración que excede su solubilidad. Este exceso se elimina por dos vías. Una de ellas consiste en la formación de partículas sólidas (cristalización) y la otra, en la disminución del tamaño de los cristales presentes (crecimiento cristalino).

La orina generalmente está sobresaturada en oxalato cálcico, fosfato cálcico o ácido úrico, y por tanto, puede producir de forma natural la formación de partículas sólidas, siendo éstas las precursoras de los cálculos renales. Según este hecho, la población que debería sufrir litiasis renal debería ser mayor de lo que realmente es. Esto se debe según los expertos, a que la litiasis renal se trata de un proceso funcional que únicamente se produce si las condiciones necesarias se dan simultáneamente (Grases y cols., 2001).

Aunque en las últimas décadas se han producido considerables progresos en el diagnóstico y el tratamiento de la litiasis renal, la comprensión de su patogenia no ha ido en paralelo con

estos avances. De hecho, a pesar de los grandes esfuerzos en investigación y de un considerable número de teorías, aún se desconoce la secuencia exacta de acontecimientos que llevan a la formación de los cálculos renales.

El laboratorio de investigación en litiasis renal de la Universidad de las Islas Baleares, dirigido por el Dr. Grases, clasificó 2.500 cálculos renales provenientes de unidades cadavéricas de individuos litiásicos. A partir de dicha clasificación se han determinado los principales cálculos renales y su frecuencia.

Tabla 1.- Tipos de cálculos renales y frecuencias (Grases y cols., 2001)

<b>Tipo de cálculo</b>	<b>%</b>
Cálculos papilares de oxalato cálcico monohidratado	12,9
Cálculos no papilares de oxalato cálcico monohidratado	16,4
Cálculos de oxalato cálcico dihidratado	33,8
Cálculos mixtos de hidroxapatita y oxalato cálcico dihidratado	11,2
Cálculos de estruvita	4,1
Cálculos de hidroxapatita	7,1
Cálculos de brushita	0,6
Cálculos de ácido úrico anhídrido	3,3
Cálculos de ácido úrico dihidrato	4,0
Cálculos de cistina	1,1

Como se puede comprobar en la Tabla 1, los cálculos más comunes son los que contienen oxalato cálcico como componente principal (alrededor del 63%). Las otras sustancias que acompañan al oxalato se forman en función de la composición y pH de la orina.

Los cálculos más abundantes son los cálculos de oxalato cálcico dihidratado (33,8%), siendo superiores a los cálculos de oxalato cálcico monohidratado (29,3%). La principal diferencia entre los cálculos papilares y no papilares se encuentra en que los primeros se encuentran en el epitelio renal, y los segundos, en las zonas de baja eficiencia urodinámica. Otro de los principales componentes en los cálculos infecciosos es la hidroxapatita, la cual forma parte de los cálculos mixtos junto al oxalato cálcico dihidratado (11,8%), además de ser un componente fundamental por si sola (7,1%).

Actualmente, no se ha determinado una causa en concreto para la formación de los cálculos renales. A pesar de ello, las razones son diversas, y se describen a continuación:

- **Hiper calciuria**

El exceso de calcio en la orina es uno de los principales motivos por los que la población padece cálculos renales. En la mayoría de los casos el calcio es absorbido de manera elevada de la dieta diaria, y se excreta en la orina (Connor, 2014).

- **Hiperuricemia**

Los niveles plasmáticos elevados de ácido úrico generan la peroxidación lipídica, existiendo en la orina una mayor cantidad de proteínas y restos celulares, que serán los

nucleantes heterogéneos de los cristales de oxalato cálcico. La hiperuricemia puede desarrollarse por el consumo de alcohol, la hipertensión arterial, el mal funcionamiento de los riñones y la obesidad (Connor, 2014. Pieras, 2004).

- Inflamación intestinal

Las personas que sufren enfermedades de inflamación intestinal tienen mayor probabilidad de sufrir cálculos renales. Inicialmente afecta al intestino, y en algún caso aislado puede causar la formación de cálculos (Connor, 2014).

- Otras enfermedades

Pueden causar cálculos renales las infecciones del sistema urinario, además de diferentes trastornos renales como la cistinuria e hiperoxaluria y otros trastornos metabólicos. Cabe destacar la estrecha relación de la hipercolesterolemia, la diabetes y el hiperparatiroidismo con la formación de piedras en el riñón. En la cistinuria se deposita un exceso de aminoácido cistina que no es disuelto en la orina, y en el caso de la hiperoxaluria, la orina contiene más oxalato del que puede disolver (Connor, 2014. Pieras, 2004).

Además de estas causas, la formación de cálculos renales puede producirse debido a la posible existencia de unas cavidades de baja eficiencia urodinámica, donde el caudal de orina disminuye y aumenta su tiempo de residencia, facilitando así la formación de cristales, y en consecuencia, cálculos.

La nucleación cristalina y el crecimiento de cristales son dos de las cuatro fases de las que está compuesta la cristalogénesis, un proceso multifactorial no patológico cuyo objetivo es reducir la sobresaturación de la orina (Daudon, 2014).

Las 4 fases que forman este proceso son las siguientes (Daudon, 2014):

- 1) Sobresaturación de la orina por una o más sustancias cristalizables.
- 2) Nucleación cristalina, donde se produce la transformación del estado sólido de la especie que está cristalizada, produciendo cristales de 5 nm aproximadamente.
- 3) Crecimiento cristalino, donde nuevas moléculas se adhieren a un cristal inicial, aumentando el tamaño de la partícula hasta los 50 nm.
- 4) Agregación cristalina, donde se crea un tamaño de partícula de hasta 250 nm.

Después de esta cuarta fase, se produce la retención cristalina, que es la primera etapa de la formación del cálculo.

Para conocer la existencia de esas cavidades de baja eficacia urodinámica se realizará primero un modelo de flujo, con el que se desarrollará a continuación un modelo físico-químico de nucleación y crecimiento de cristales.

Por todo ello, en este trabajo primeramente se realizará una descripción fisiológica del riñón que ayude a comprender cuáles son los procesos que tienen lugar para realizar su función.

Para estimar la existencia de esas cavidades de baja eficacia urodinámica se realizará un modelo que describa el flujo en el riñón. Se describirán las diferentes partes de la nefrona (unidad funcional del riñón) y se determinará su diámetro, rugosidad y grado de fricción. A partir de estos datos también se determinarán las características del flujo en cada segmento, indicando el caudal del fluido, tipo de régimen y tiempo de residencia.

Finalmente se estudiará el efecto del microambiente electroquímico en la distribución de solutos en las inmediaciones de superficies eléctricamente cargadas. El microambiente fisicoquímico puede alterar notablemente las concentraciones de los iones que participan en la red cristalina, y por tanto, dar lugar a velocidades anormalmente altas o bajas en relación con las observadas en los sistemas homogéneos análogos. Por ello, se propondrá un modelo termodinámico que permita predecir la cristalización en disoluciones con valores de sobresaturación anormales. Para ello, se tomará como modelo experimental para este estudio la cristalización de hidroxiapatita,  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ , a partir de disoluciones de sus iones correspondientes, tales como la orina o el plasma. La velocidad de cristalización de hidroxiapatita puede verse afectada por el entorno químico donde tiene lugar el proceso de nucleación. En este trabajo se evaluará la interacción entre una superficie ionizada y la disolución iónica para estimar el grado de sobresaturación local, esto es, justo en las inmediaciones de la superficie cargada que, en definitiva, determina la velocidad de crecimiento de los cristales de estruvita sobre la superficie.

## 2. DESCRIPCIÓN FISIOLÓGICA DEL RIÑÓN

Los seres humanos disponemos de un sistema urinario para filtrar, y a continuación excretar en forma de orina, todos los solutos que van en el plasma y que puedan poner en peligro la función del organismo. También devuelve al plasma todos los solutos necesarios, como diferentes iones, amortiguadores y compuestos. Además, el aparato urinario tiene una función reguladora, que participa en la conservación de la osmolaridad, volumen hídrico corporal, pH del medio interno y controla el equilibrio ácido-base. A parte de estos dos cometidos, cabe destacar su función endocrina, idónea para sintetizar diferentes hormonas, y su función metabólica, capaz de producir amoniaco para evitar la acidificación excesiva de la orina y la sangre (Serra, 2011).

Para realizar estas tareas, el sistema urinario se dota de un gran número de unidades filtradoras, que tienen la capacidad de decidir que sustancias se recuperan, tales como los iones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  y las moléculas de agua, y cuales son excretadas mediante la orina, como los hidrogeniones o el oxalato.

### 2.1 EL APARATO URINARIO

El aparato urinario humano está compuesto por dos riñones (situados a cada lado de la columna vertebral) conectados mediante los uréteres a la vejiga urinaria y la uretra, situadas en la cavidad abdominal. Los riñones se encargan fundamentalmente de transformar el plasma entrante en orina mediante diversos procesos físico-químicos. Por su parte, los uréteres transportan la orina hasta la vejiga, donde se acumula hasta que es excretada al exterior a través de la uretra.

#### 2.1.1. El riñón

Los riñones tienen forma de alubia, con un peso estimado de 150 gramos, y se encargan de filtrar 1,2 litros de plasma por minuto. El borde medial presenta una depresión profunda, llamada hilio renal, y esta se ensancha para formar el seno renal, punto de entrada y salida de las arterias y venas renales, y de los conductos excretores (Suárez, 2015).

En la Tabla 2 se muestran las dimensiones del riñón.

Tabla 2. Dimensiones de un riñón humano.

Parámetro	Valor
Largo (cm)	12
Ancho (cm)	6
Espesor (cm)	4

La Figura 1 muestra mediante un corte transversal del órgano las diferentes estructuras y las dos regiones que lo componen: la corteza renal en el exterior, y la medula renal en el interior (Wiley, 2006).

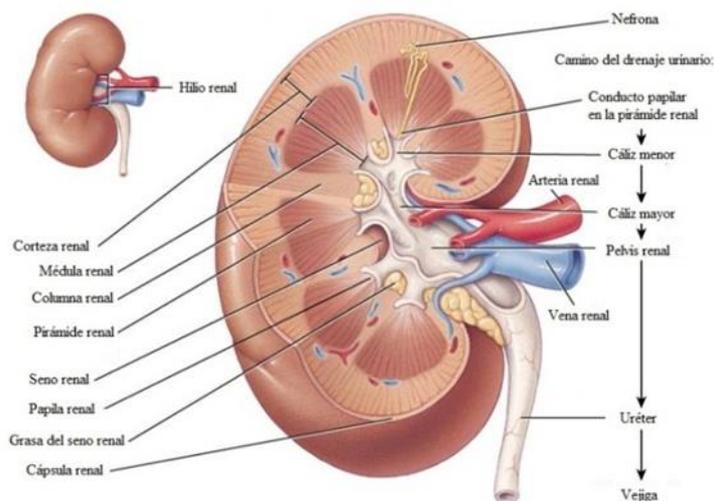


Figura 1.- Corte transversal del riñón derecho (Suárez, 2015).

En el riñón se producen los procesos de filtración, reabsorción y secreción. Estos tres procesos son los responsables de que la sangre del cuerpo humano mantenga en todo momento una concentración de sustancias adecuada y compatible con la vida.

La sangre bombeada por el corazón entra al riñón mediante la arteria renal y tras ser procesada, es devuelta al corazón mediante la vena renal. Los productos de desecho abandonan el riñón a través del tubo colector hacia la vejiga en forma de orina. En las Tablas 3 se muestra la composición media del plasma sanguíneo.

Tabla 3.- Composición del plasma estándar (Söhnel y Grases, 2010).

Compuesto	Concentración (mmol/L)
$\text{Na}^+$	142
$\text{K}^+$	5
$\text{Mg}^{2+}$	1,5
$\text{Ca}^{2+}$	2,5
$\text{HPO}_4^{2-}$	1
$\text{Cl}^-$	103
$\text{HCO}_3^-$	27
$\text{SO}_4^{2-}$	0,5

La densidad del plasma es de  $1030 \text{ kg/cm}^3$  a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ , por lo que se puede decir que es ligeramente superior a la del agua.

El pH del plasma sanguíneo es prácticamente neutro con un valor de 7,4.

En las Tablas 4 y 5 se muestra la composición media de la orina y sus parámetros, respectivamente.

Tabla 4.- Composición de la orina estándar (Söhnel y Grases, 2010).

Compuesto	Concentración (mmol/L)
Na <sup>+</sup>	75
K <sup>+</sup>	30
Mg <sup>2+</sup>	1,8
Ca <sup>2+</sup>	2,5
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	5
Cl <sup>-</sup>	100
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	7
Citrato	2,01
Oxalato	0,165

Tabla 5.- Rango de valores de la orina.

	Valor mínimo	Valor máximo
Densidad (kg/m <sup>3</sup> )	1005	1030
pH	5	7
Volumen (mL/día)	500	3500

Como se puede observar en la Tabla 5, la orina tiene una densidad ligeramente superior a la del agua. Su pH varía entre 5 y 7, siendo levemente ácida o neutra. En cuanto al volumen de orina, el rango varía en función del agua ingerida y de la cantidad expulsada a través de la sudoración.

Los procesos de filtración, reabsorción y secreción son llevados a cabo por la unidad funcional del riñón: la nefrona. De aquí en adelante este trabajo se centrará fundamentalmente en la nefrona, ya que como se ha comentado es la principal responsable de la función renal.

A continuación se expondrá la descripción fisiológica de la nefrona.

### 2.1.2. La nefrona

En cada riñón existen aproximadamente 1 millón de nefronas. Estas estructuras multicelulares se encuentran repartidas por el riñón. En función de la ubicación de la nefrona podemos diferenciar dos tipos: las nefronas corticales, situadas en la parte externa del riñón (80%), y las nefronas yuxtamedulares, ubicadas cerca de la médula renal (20%).

En la Figura 2 se muestra la diferencia de ubicación de los dos tipos de nefronas descritas y las partes que componen cada una de ellas. Como se observa, según el sentido de la trayectoria del plasma, las partes de la nefrona quedan ordenadas y conectadas de la siguiente manera: el glomérulo renal (rodeado por la cápsula glomerular, también conocida como cápsula de Bowman), el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el túbulo colector.

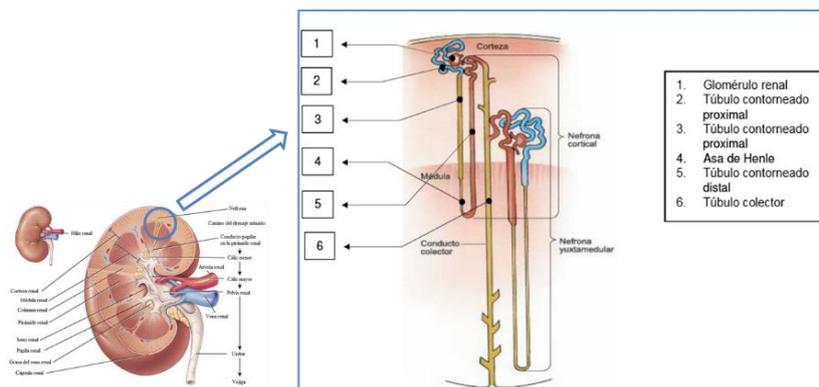


Figura 2.- Estructura de la nefrona (Suárez, 2015).

La sangre entra en el glomérulo a través de una arteriola procedente de la arteria renal. El glomérulo renal es un entramado de capilares sanguíneos por donde circula el plasma. Rodeando al glomérulo se encuentra la cápsula glomerular. Las paredes de los capilares son muy porosas y la pared de la cápsula glomerular está provista de poros de filtración. Estas dos capas actúan a modo de tamiz, permitiendo a las sustancias pequeñas abandonar la sangre y entrar en la cápsula mediante el transporte pasivo. Las células sanguíneas y las proteínas (junto con alguna otra macromolécula) continúan en el torrente sanguíneo. El filtrado pasa de la cápsula al túbulo proximal.

En la Figura 3 se muestra, de forma esquematizada, cómo transcurre el proceso de filtración.

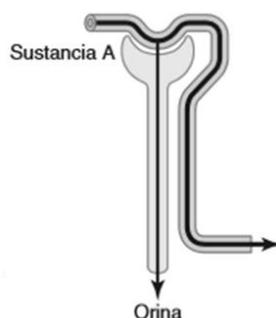


Figura 3.- Esquema del proceso de filtración (Guyton y Hall, 2011).

Como se muestra en la Figura 3, la sustancia A se filtra libremente en los capilares glomerulares, pero ni se reabsorbe ni se secreta, por lo que su excreción es igual a la intensidad con que se filtra.

En el túbulo proximal ocurre la reabsorción, el segundo de los procesos utilizados por la nefrona, donde el filtrado se hace más concentrado. Puesto que los glomérulos filtran según el tamaño, las sustancias que nuestro cuerpo necesita, han de salir de la nefrona filtradas. Necesitan ser reabsorbidas, fuera del túbulo, dentro del fluido intersticial, y finalmente dentro del capilar cercano. Entre las sustancias reabsorbidas se encuentran el agua y la urea (ambas por transporte pasivo), y la glucosa,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  y  $\text{SO}_4^{2-}$  (por transporte activo).

El transporte pasivo es un proceso espontáneo, y no necesita energía. Sin embargo, en el transporte activo las sustancias atraviesan la membrana plasmática en contra de un gradiente de concentración, o bien, si se trata de sustancias con carga eléctrica, en contra de un gradiente electroquímico.

En este caso, la dirección del transporte es contraria a la que predicen las leyes termodinámicas, es decir, se opone a la tendencia natural a que se alcancen por difusión idénticas concentraciones a ambos lados de la membrana. Por ello, el transporte activo no es un proceso espontáneo, sino que requiere energía metabólica que debe ser aportada por la hidrólisis del ATP (molécula que las células utilizan universalmente para almacenar y transportar energía química).

El transporte activo también necesita de la concurrencia de unas proteínas transportadoras específicas que se suelen denominar bombas.

En el esquema de la Figura 4 se puede observar la localización del glomérulo renal, la cápsula glomerular y del túbulo proximal, así como su dibujo molecular.

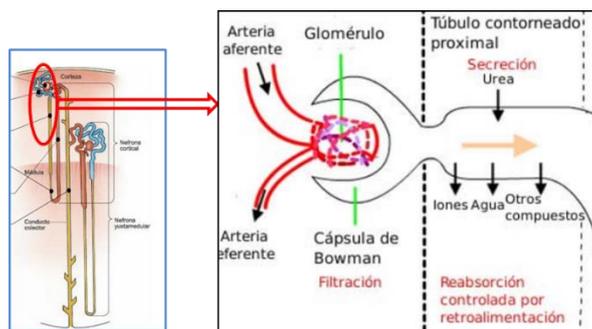


Figura 4.- Localización y esquema molecular del glomérulo y del túbulo contorneado proximal (Suárez 2015, Maceda 2011).

La reabsorción ocurre a lo largo del túbulo y se extiende por el túbulo colector. El 65% de la reabsorción ocurre en el túbulo contorneado proximal, mientras que en el lado ascendente del asa de Henle, la reabsorción activa del sodio es la actividad principal.

El asa de Henle está formado por una sección descendente gruesa, seguida de una delgada (más largo en las nefronas yuxtamedulares que en las corticales), la horquilla tubular, y finalizando con el asa de Henle ascendente delgado y su sección gruesa en dirección a la corteza. Este conjunto de segmentos se encarga de los movimientos de agua y del gradiente osmolar, y es la zona por donde el flujo es menor. En la Figura 5 se muestra tanto la localización del asa de Henle en la nefrona, como el dibujo molecular.

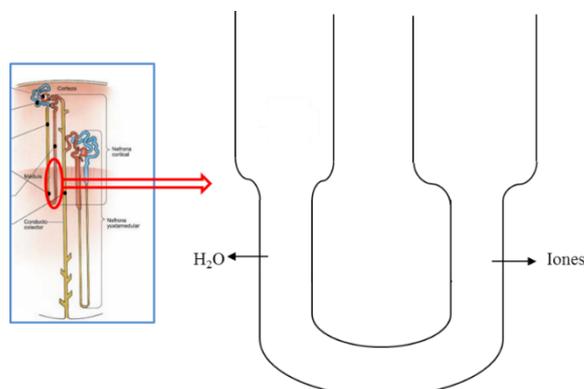


Figura 5.- Localización y esquema molecular del asa de Henle (Suárez 2015, Maceda 2011).

Como se observa en la Figura 5, la rama descendente del asa de Henle es muy permeable al agua, a lo contrario que la rama ascendente, que pasa a ser permeable a los iones.

El extremo final del asa de Henle conecta el túbulo contorneado distal, en donde se concentra aún más la orina. El túbulo distal acaba en los conductos colectores, los cuales reciben el contenido de las diferentes nefronas y determinan, regulando la cantidad de agua, la concentración final de la orina.

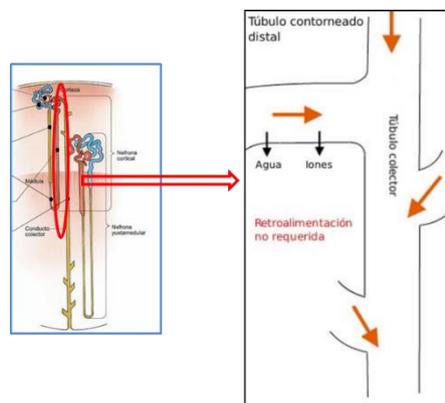


Figura 6.- Ubicación y esquema molecular del túbulo contorneado distal y del túbulo colector (Suárez 2015, Maceda 2011).

En la Figura 6 se representa el dibujo molecular de estos dos últimos túbulos, y su ubicación en el riñón.

Mediante la Figura 7 se muestra, de forma esquemática, cómo transcurre el proceso de reabsorción.

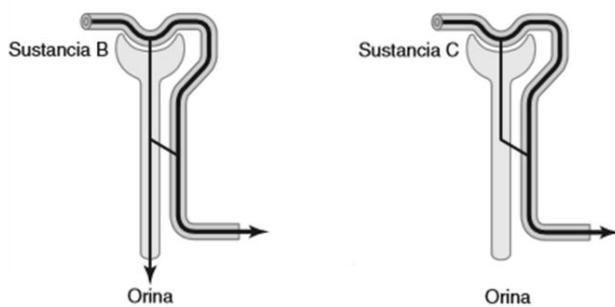


Figura 7.- Proceso de reabsorción de dos sustancias hipotéticas (Guyton y Hall, 2011).

Como se observa en la Figura 7, tanto B como C son sustancias pequeñas que han sido capaces de atravesar la barrera de filtración del glomérulo. Su reabsorción puede ocurrir de 2 maneras en función de la concentración que debe regresar a los capilares sanguíneos. Así, la sustancia B se filtra en los capilares, y además se reabsorbe parcialmente de los túbulos hacia la sangre. En este caso la excreción se calcula como la filtración menos la reabsorción. Este es el caso en que la sustancia B es pequeña y es capaz de atravesar la barrera de filtración del glomérulo. En el caso de la sustancia C la reabsorción es completa. La sustancia se filtra en los capilares, pero no se excreta en la orina porque toda la sustancia filtrada se reabsorbe de los túbulos a la sangre, permitiendo así conservar ciertas sustancias en los líquidos corporales.

La secreción es el último de los procesos que se llevan a cabo en la nefrona. Las sustancias que no han sido filtradas en la cápsula glomerular y que necesitan ser expulsadas de la sangre, han seguido el torrente sanguíneo por los capilares que rodean al túbulo. Estas sustancias se secretan a través de las células del túbulo hacia el interior, es decir, el camino opuesto al seguido durante la reabsorción. A parte de las macromoléculas que no se han filtrado en el glomérulo, la secreción de los iones de amoníaco y de hidrogeno es decisiva para el control de acidez de la sangre.

En la Figura 8 se muestra, de forma esquemática, cómo transcurre el proceso de secreción.

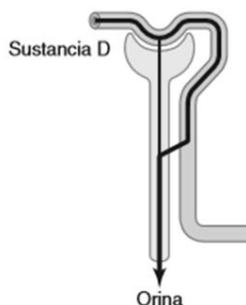


Figura 8.- Esquema del proceso de secreción (Guyton y Hall, 2011).

Como se aprecia en la Figura 8, la sustancia D es una macromolécula que no es capaz de atravesar (por su tamaño) la barrera de filtración del glomérulo y por tanto ha continuado en el torrente sanguíneo, pero que necesita ser excretada. Por ello, se secretan cantidades adicionales de la sustancia desde la sangre a los túbulos renales. En este caso, la excreción se calcula en forma de filtración más secreción tubular.

Algunas sustancias como el sodio y la urea pueden ser reabsorbidas o secretadas en diferentes secciones del túbulo, algo que es vital para el funcionamiento de la nefrona. El agua se reabsorbe en el túbulo colector en función de las necesidades del organismo. De esto se encarga la hormona ADH, la cual aumenta o disminuye la permeabilidad de las células de los túbulos colectores, permitiendo que sea reabsorbida más o menos agua en el fluido intersticial y en la sangre.

A continuación, en la Tabla 6 se muestra un resumen de los compuestos que toman parte en los procesos de absorción y excreción que se llevan a cabo en la nefrona.

Tabla 6.- Resumen de los procesos que se llevan a cabo en la nefrona (Suárez, 2015).

	<b>Absorción</b>	<b>Excreción</b>
Tubo contorneado proximal	$\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{K}^+$ , $\text{HCO}_3^-$ , agua	$\text{H}^+$ , oxalato, uratos, sales biliares
Asa de Henle descendente gruesa	Agua, urea, $\text{Na}^+$	---
Asa de Henle descendente delgada	Agua, urea, $\text{Na}^+$	---
Horquilla tubular	---	---
Asa de Henle ascendente delgada	$\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$ , $\text{HCO}_3^-$	$\text{H}^+$ , $\text{NH}_3$
Asa de Henle ascendente gruesa	$\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{K}^+$ , $\text{Ca}^{2+}$	---
Túbulo contorneado distal, segmento proximal	$\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{K}^+$	---
Segmento final túbulo contorneado distal y túbulo colector	$\text{Na}^+$ (células principales) Agua (ADH)	$\text{K}^+$ (células principales)

A modo de resumen, en la Figura 9 se muestra un esquema gráfico del funcionamiento de la nefrona, los compuestos que se transfieren en cada segmento y sus modalidades de transferencia.

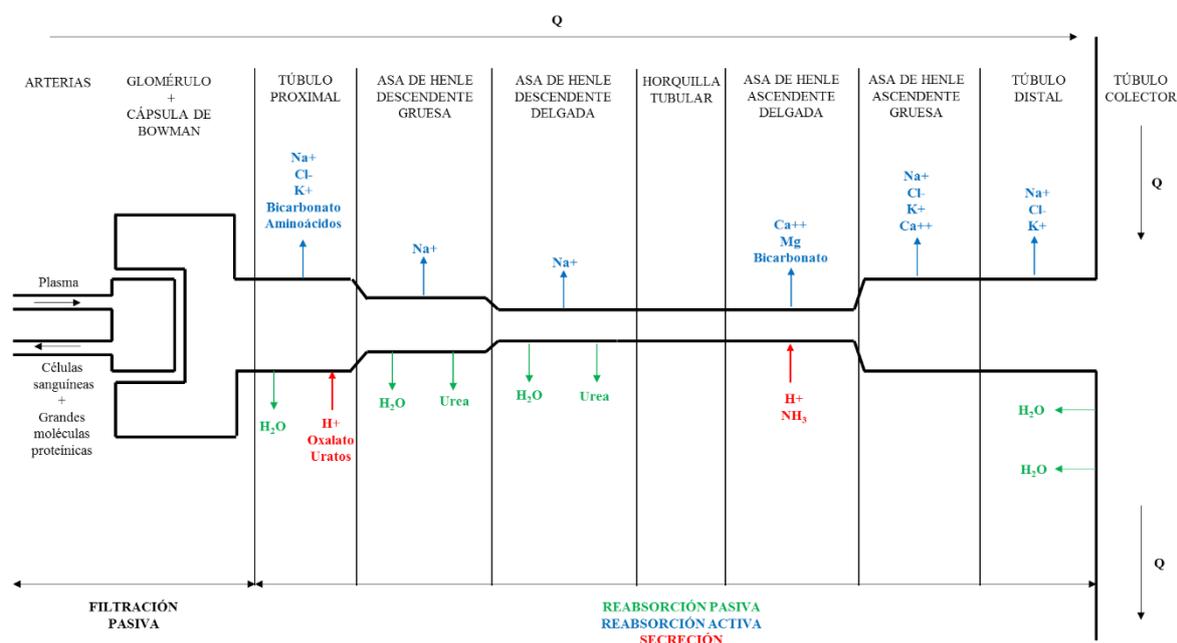


Figura 9.- Diagrama de funcionamiento y transferencia de compuestos de los diferentes segmentos de la nefrona.

Finalmente, en la Figura 10 se muestra el diagrama de bloques de los procesos físico – químico del que ocurren en el riñón. En él, la diálisis corresponde al proceso de filtración y la nivelación del contenido hídrico corresponde a la secreción.

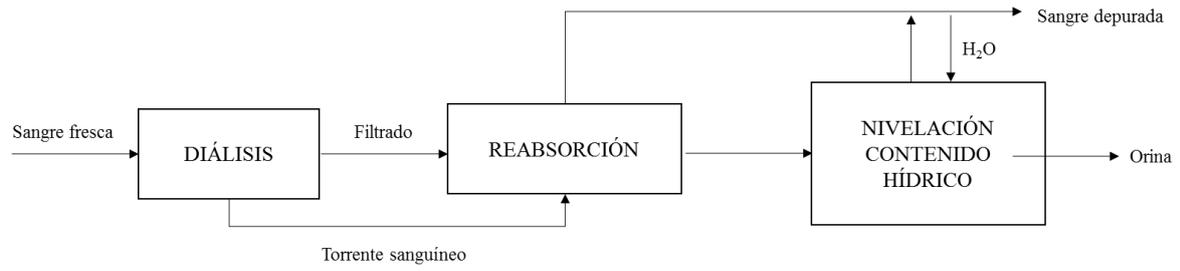


Figura 10. Diagrama de bloques del riñón.

### 3. MODELO DE FLUJO DEL RIÑÓN

Como se ha comentado, la nefrona es la unidad funcional del riñón. En su interior y a través de ella ocurren ciertos procesos físico-químicos para depurar el plasma y excretar los solutos tóxicos en forma de orina. La circulación del plasma a lo largo de la nefrona puede asemejarse al modelo de un reactor de flujo pistón. Las propiedades del fluido varían con la posición en el interior de la nefrona.

#### 3.1. DESCRIPCIÓN DE FLUJO EN EL INTERIOR DE LA NEFRONA

En la Figura 11 se muestra una simplificación del modelo de flujo de la nefrona.

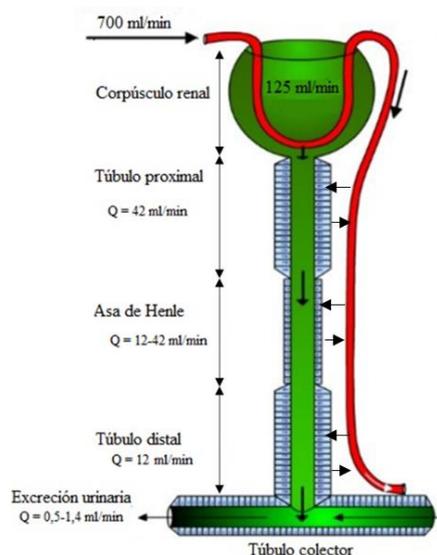


Figura 11.- Hemodinámica tubular de la nefrona (Serra, 2011).

Como se ha comentado, la cantidad de sangre que pasa por el riñón (flujo sanguíneo renal) es de aproximadamente 1,2 L/min. Considerando que el flujo del corazón (gasto cardíaco) es de 5 litros, los riñones reciben entre el 20 y el 25% del gasto cardíaco, el cual es filtrado en un lapso de 5 minutos. De los 1,2 L/min que pasan por el riñón, y como se indica en la Figura 11, tan solo 125 mL/min (tasa de filtración glomerular) se filtran en los glomérulos renales, el resto se dirige al capilar peritubular, donde el fluido tomará parte en los diferentes procesos que se llevan a cabo en la nefrona (Gustavo Ramón, 2015).

Teniendo en cuenta los valores mostrados en la Figura 11, se puede estimar debido al caudal que las zonas de baja eficiencia urodinámica son el túbulo proximal y el asa de Henle, y más concretamente esta última.

##### 3.1.1. Túbulo proximal, asa de Henle y túbulo distal

La reabsorción y secreción de los diferentes solutos, iones y agua se produce a lo largo del túbulo de la nefrona.

En la Tabla 7 se indican las dimensiones del túbulo proximal.

Tabla 7.- Dimensiones medias del túbulo proximal.

<b>Parámetro</b>	<b>Valor</b>
L <sub>TP</sub> (mm)	14
D <sub>TP</sub> (μm)	30
Q <sub>TP</sub> (mL/min)	42

Como se puede observar en la Tabla 7, la proporción entre la longitud y el diámetro de este segmento es muy grande. El túbulo proximal es la parte más larga de la nefrona, y junto a las microscópicas dimensiones de las secciones de ésta, conlleva a tener una longitud aproximadamente 450 veces superior respecto al diámetro.

El asa de Henle está comprendido por cinco secciones: La sección descendente gruesa, la parte descendente delgada, la horquilla tubular, el segmento ascendente delgado, y el segmento ascendente grueso.

En la Tabla 8 se muestran las dimensiones de cada segmento del asa de Henle y el flujo longitudinal que tiene lugar a través de ella.

Tabla 8.- Dimensiones del asa de Henle (Martínez y cols., 1993, Suárez, 2015).

	<b>Q (mL/min)</b>	<b>D (μm)</b>	<b>L (mm)</b>
Asa de Henle descendente gruesa	42	22	3
Asa de Henle descendente delgada	20	14	5
Horquilla tubular	12	14	3
Asa de Henle ascendente delgada	12	14	4
Asa de Henle ascendente gruesa	12	30	5

Como se puede observar en la Tabla 8, el flujo longitudinal más elevado se encuentra en el asa de Henle descendente gruesa. Al continuar por el segmento descendente delgado, el caudal se reduce a la mitad. Y de nuevo vuelve a reducirse en la misma proporción al alcanzar la horquilla tubular. A partir de ahí, el caudal se mantiene constante (también en los segmentos ascendentes delgado y grueso). Esta disminución de caudal desde el segmento descendente grueso hacia los demás es debido a que esta última parte del asa de Henle está rodeada de un gran número de capilares hacia los que se dirige una gran parte de flujo transversal (produciéndose fundamentalmente el proceso de reabsorción).

En cuanto a los diámetros, tal y como puede esperarse, los más grandes corresponden a los segmentos gruesos. Esto es debido a que sirven como punto de unión con los túbulos, los cuales tienen una mayor sección. El resto de los 3 segmentos intermedios del asa de Henle tienen aproximadamente el mismo diámetro.

Por otro lado, se observa que la longitud de los segmentos es prácticamente igual en todos ellos, variando entre 3 y 5 mm.

Los datos de la Tabla 8 puede representarse gráficamente tal y como muestra la Figura 12.

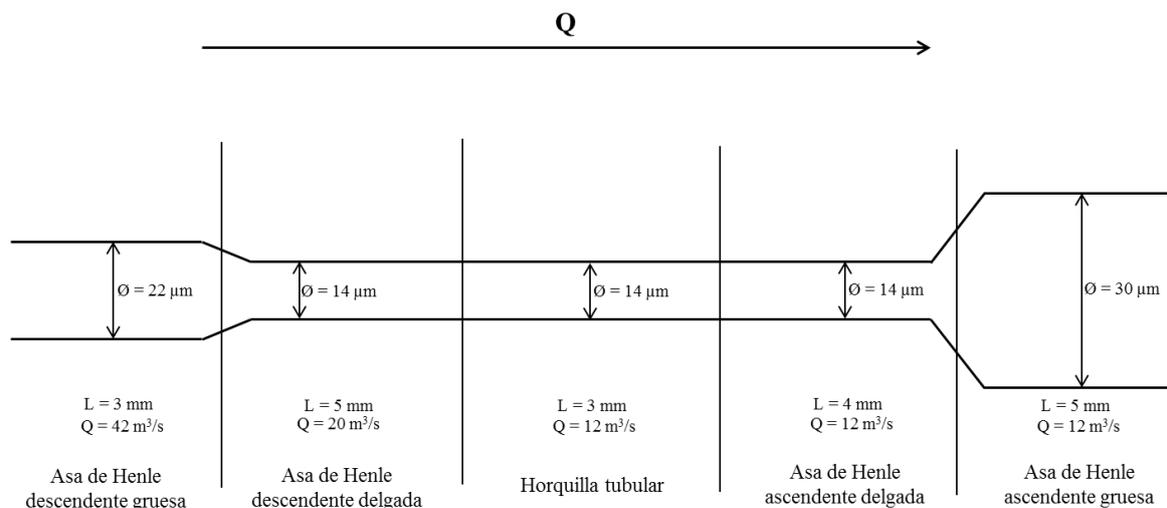


Figura 12.- Diagrama de flujo del asa de Henle.

Por otro lado, a partir de los datos mostrados en la Tabla 8 se calcula el coeficiente  $L/D$  de cada segmento del asa de Henle. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9.- Coeficiente  $L/D$  de los segmentos del asa de Henle.

	<b>L/D</b>
Asa de Henle descendente gruesa	136
Asa de Henle descendente delgada	357
Horquilla tubular	214
Asa de Henle ascendente delgada	286
Asa de Henle ascendente gruesa	167

El coeficiente  $L/D$  más elevado es el obtenido en el asa de Henle descendente delgada. Esto es debido a que es la parte más estrecha y larga del asa. El coeficiente más pequeño es el correspondiente al asa de Henle descendente gruesa, una de las partes más cortas y gruesas del asa.

En la Tabla 10 se muestra las dimensiones del túbulo distal.

Tabla 10.- Dimensiones medias del túbulo distal.

<b>Parámetro</b>	<b>Valor</b>
$L_{TD}$ (mm)	14
$D_{TD}$ ( $\mu\text{m}$ )	30
$Q_{TD}$ (mL/min)	12

Como se muestra en la Tabla 10, las dimensiones del túbulo distal se asemejan a las del túbulo proximal. La diferencia entre ambas secciones radica en el flujo longitudinal que transita a lo largo del segmento.

### 3.2. VARIACIÓN DEL TIEMPO DE RESIDENCIA

El tiempo de residencia ( $\tau$ ), definido en la Ecuación (1), se define como el tiempo necesario para tratar un volumen de alimentación igual al volumen del reactor.

$$\tau = \frac{V}{Q} \quad (1)$$

Siendo  $V$  el volumen del segmento ( $m^3$ ) y  $Q$  el caudal del fluido ( $m^3/s$ ).

Este parámetro se mide en condiciones arbitrarias (usualmente en las condiciones de alimentación) y es generalmente utilizado como una cantidad para escalar el volumen del reactor (Cuevas, 2009).

Por otro lado, la velocidad espacial ( $v_e$ ) se define como inverso del tiempo de residencia, y por lo tanto representa el número de volúmenes de alimentación que se tratan en el reactor por unidad de tiempo.

$$v_e = \frac{1}{\tau} \quad (2)$$

En la Tabla 11 se muestran los tiempos de residencia y velocidades espaciales de cada parte de la nefrona calculados a partir de los valores de las Tablas 7, 8 y 10, y de las Ecuaciones (1) y (2). El volumen utilizado en la Ecuación 1 se ha calculado con la Ecuación (3), asemejando cada uno de los segmentos a un cilindro.

$$V = \pi \cdot R^2 \cdot L \quad (3)$$

Tabla 11.- Variación de los tiempos y velocidades espaciales en el túbulo proximal y en el asa de Henle.

	$\tau$ ( $\mu s$ )	$v_e$ ( $\mu s^{-1}$ )
Túbulo proximal	14,1	0,07
Asa de Henle descendente gruesa	1,6	0,61
Asa de Henle descendente delgada	2,3	0,43
Horquilla tubular	2,3	0,43
Asa de Henle ascendente delgada	3,1	0,32
Asa de Henle ascendente gruesa	17,7	0,06
Túbulo distal	49,5	0,02

Como se observa en la Tabla 11, el tiempo de residencia mayor y menor corresponden al túbulo distal y al asa de Henle descendente gruesa, respectivamente. Esto es coherente con los datos de caudal y sección de estos dos segmentos.

Es significativa la disminución del tiempo de residencia entre el túbulo proximal y el primer tramo descendente grueso del asa de Henle. Por un lado, la sección entre ambos segmentos se reduce, afectando así la sección por el cual transita el flujo longitudinal. Por otro lado, la cantidad de capilares que rodean al asa de Henle es superior a la del túbulo proximal, aumentando así el flujo transversal y reduciendo el flujo longitudinal.

Es por eso que el tiempo de residencia aumenta en el tramo final del asa de Henle. En este segmento, a parte del aumento de la sección, la cantidad de capilares es inferior, por lo que el flujo transversal es inferior al flujo longitudinal.

En relación al tiempo de residencia del fluido en el interior de la nefrona, cobra especial importancia el término  $t_{lag}$ . Este término se define como el tiempo de inducción de la cristalización y es, junto con el grado de sobresaturación, uno de los aspectos críticos que determinan la formación de cristales en el interior de la nefrona. Si el  $t_{lag}$  es menor que el tiempo de residencia del fluido en la nefrona, la disolución sobresaturada cristalizará en su interior. Si por el contrario, el  $t_{lag}$  es mayor que el tiempo de residencia del fluido sobresaturado, éste saldrá de la nefrona sin cristalizar.

Por ello, si la suma de los tiempos de residencia del fluido sobresaturado en cada una de las partes de la nefrona supera el  $t_{lag}$ , se producirá la cristalización.

### 3.3. RÉGIMEN DE FLUJO EN LA NEFRONA

El número de Reynolds sirve para caracterizar el movimiento de un fluido y relaciona la densidad, viscosidad, velocidad y dimensión típica de un flujo en una expresión adimensional. Dicho número adimensional se relaciona con el tipo de régimen con el que circula el fluido, tal como se observa en la Tabla 12.

En la Tabla 12 se resumen las principales características de cada tipo de flujo, así como su rango de valores del número de Reynolds.

Tabla 12.- Tipos de flujo y sus características (Corberán y Royo, 2001).

Tipo de Flujo	Número Reynolds	Características
Laminar	$Re \leq 2100$	Las fuerzas viscosas predominan sobre las de inercia
		Movimiento de fluido ordenado
		Líneas de corriente paralelas
Régimen de transición	$2100 \leq Re \leq 4000$	Muy irregular
		Transformación de régimen laminar a turbulento
Turbulento	$Re \geq 4000$	Irregular
		Fluctuaciones en la velocidad
		Intercambio continuo de energía y masa entre capas
		Predominan las fuerzas de inercia

Los flujos laminares están caracterizados por el hecho de que las partículas de fluido se mueven en capas o láminas. Las partículas de cada lámina permanecen en ella sin poder cambiar de capa (Zenit, 2016).

A medida que el número de Reynolds aumenta, el movimiento de las partículas se vuelve más agitado, mezclándose así las láminas. Además, cambian a lo largo del tiempo de forma aparentemente aleatoria.

En la Figura 13 se pueden observar los perfiles de los diferentes flujos.

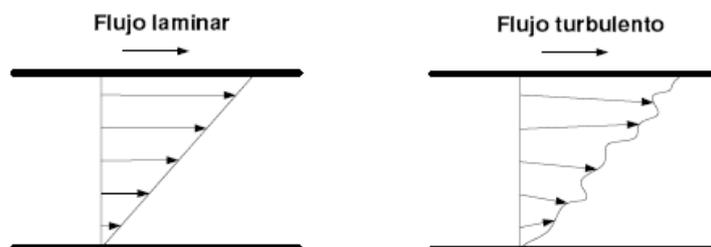


Figura 13.- Perfil de velocidad de los diferentes flujos (Zenit, 2016).

Para un fluido que circula por el interior de una tubería circular, el número de Reynolds se calcula mediante la Ecuación (4),

$$Re = \frac{\rho \cdot v \cdot D}{\mu} \quad (4)$$

Siendo,

$\rho$ : densidad del fluido ( $\text{kg/m}^3$ )

$v$ : velocidad característica del fluido (m/s)

$D$ : diámetro de la tubería a través de la cual circula el fluido (m)

$\mu$ : viscosidad dinámica del fluido ( $\text{kg/m s}$ )

Se ha calculado el valor del Reynolds en los diferentes segmentos de la nefrona, con el fin de conocer el tipo del flujo de los mismos.

Para ello, se utilizarán los valores medios de la orina de la Tabla 13.

Tabla 13.- Valores medios de la orina estándar.

Parámetro	Valor
$\rho$ ( $\text{kg/m}^3$ )	1017,50
$\mu$ ( $\text{kg/m s}$ )	6,9E-04

Para realizar el cálculo del Re, se ha asumido que los parámetros que aparecen en la Tabla 13 son constantes a lo largo del segmento.

Para calcular la velocidad a la que pasa un fluido por un cilindro, basta con conocer su caudal y su sección,

$$Q = v \cdot S \quad (5)$$

Donde,

Q: caudal (m<sup>3</sup>/s)

v: velocidad del fluido (m/s)

S: sección del cilindro (m<sup>2</sup>)

Utilizando en la Ecuación (5) los valores del caudal de las Tablas 7, 8 y 10, se ha calculado la velocidad del fluido.

Tabla 14.- Velocidad del fluido en las partes de la nefrona.

	<b>v (m/s)</b>
Túbulo proximal	990
Asa de Henle descendente gruesa	1841
Asa de Henle descendente delgada	2165
Horquilla tubular	1299
Asa de Henle ascendente delgada	1299
Asa de Henle ascendente gruesa	283
Túbulo distal	283

Como se puede observar en la Tabla 14, la mayor velocidad que adquiere el fluido es en el asa de Henle descendente delgada, y la menor, en el asa de Henle descendente gruesa y en el túbulo distal. La diferencia entre una y otra es aproximadamente del 90%. Cabe destacar la diferencia de velocidad que experimenta el fluido desde el túbulo proximal hasta la zona descendente gruesa del asa, donde prácticamente su velocidad se duplica.

Una vez calculadas las velocidades del fluido en los diferentes segmentos, y utilizando la Ecuación 4, los tipos de flujo obtenidos son los mostrados en la Tabla 15.

Tabla 15.- Tipos de flujo de los diferentes segmentos de la nefrona.

	Re	Tipo de Flujo
Túbulo proximal	43810	Turbulento
Asa de Henle descendente gruesa	59741	Turbulento
Asa de Henle descendente delgada	44704	Turbulento
Horquilla tubular	26822	Turbulento
Asa de Henle ascendente delgada	26822	Turbulento
Asa de Henle ascendente gruesa	12517	Turbulento
Túbulo distal	12517	Turbulento

En la Tabla 15 se puede observar que el fluido tiene un régimen turbulento a lo largo de toda la nefrona, teniendo las partículas un movimiento más agitado en las zonas iniciales.

En estudios previos se ha demostrado que a partir de un número  $Re \geq 1000$  no hay control de la transferencia de masa. Sin embargo, el número de partículas sólidas formadas durante la fase de inducción depende fuertemente de la velocidad de agitación (Mijangos y cols., 2008).

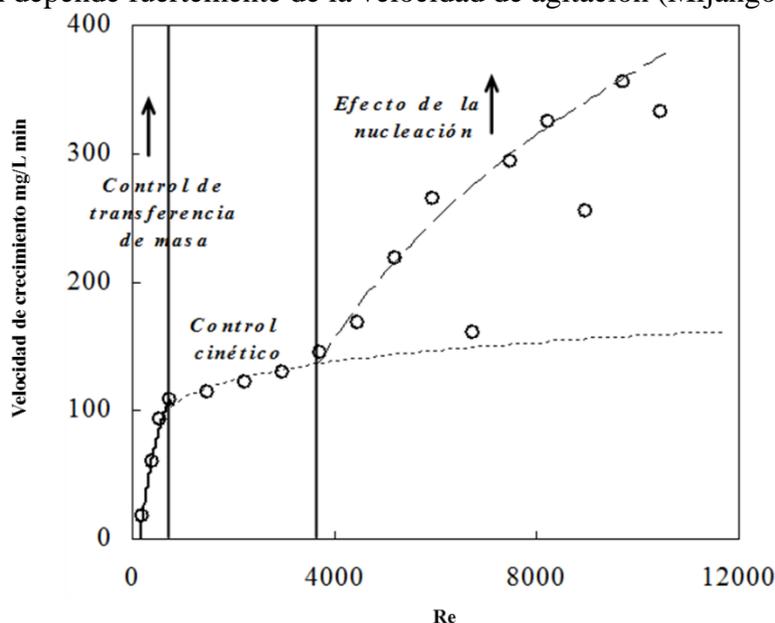


Figura 14.- Velocidad de crecimiento de los cristales en función del número Re (Mijangos y cols., 2008).

En la Figura 14 se puede observar que cuando  $Re > 4000$ , el efecto de la nucleación tiene un papel importante en la velocidad de crecimiento de los cristales. Este hecho hace que a medida que aumenta el número de Reynolds los cristales crecen a una mayor velocidad.

Por otro lado, tal como se observa en la Figura 15, una mayor velocidad de agitación aplicada a la disolución proporciona una distribución granulométrica de las partículas más restringida y uniforme (Mijangos y cols., 2008). Estas conclusiones se han obtenido en ensayos de precipitación y cristalización de estruvita,  $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ .

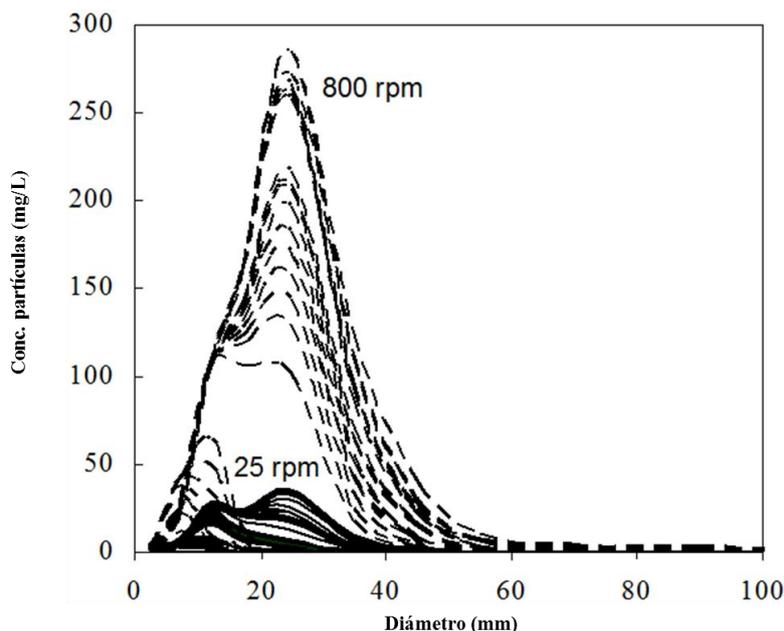


Figura 15.- Distribución de partículas en función de la agitación (Mijangos y cols., 2008).

### 3.4. COEFICIENTE DE FRICCIÓN EN LA NEFRONA

Como se ha comentado, el flujo laminar se vuelve inestable alrededor de  $Re = 2100$ . Entre 2100 y 4000 se observa una etapa de transición y a partir  $Re > 4000$  el flujo es turbulento (Pérez, 2013).

Para un flujo completamente turbulento, que es el caso del flujo que transita a través de la nefrona, la fórmula empírica de Blasius, que relaciona de forma empírica el número Reynolds con el coeficiente de fricción ( $C_f$ ) es la que se muestra en la Ecuación (6).

$$C_f = \frac{0,3164}{Re^{0,25}} \quad (6)$$

Esta ecuación es válida para valores de Reynolds entre 4000 y 100000.

El coeficiente de fricción expresa la oposición al deslizamiento que ofrece la superficie de cada segmento de la nefrona al fluido que circula a través de ella. Es un coeficiente adimensional que como se observa en la Ecuación (6) aumenta cuanto menor es el número Reynolds.

Utilizando en esta Ecuación (6) los valores del número  $Re$  obtenidos en cada parte de la nefrona, se calcula el coeficiente de fricción en cada uno de esos segmentos.

En la Figura 16 se muestra la evolución del coeficiente de fricción a lo largo de los diferentes segmentos de la nefrona.

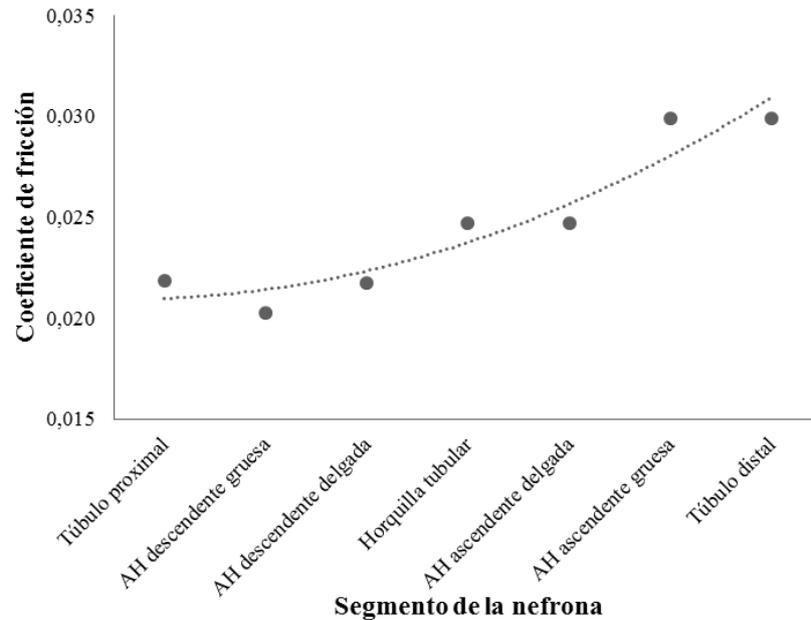


Figura 16.- Relación de los coeficientes de fricción en cada segmento de la nefrona.

Como se puede observar en la Figura 16, a medida que el fluido avanza en la nefrona, el coeficiente de fricción que experimenta, aumenta. Este hecho ocurre como consecuencia de la disminución del número de Re, debido a la disminución del caudal o la sección de paso.

### 3.5. RUGOSIDAD ABSOLUTA EN LA NEFRONA

En 1930 Von Kármán propuso la Ecuación (7) válida para escurrimiento con altos números de Reynolds (régimen turbulento) usando las experiencias de Nikuradze (Pérez, 2013).

$$\frac{1}{\sqrt{C_f}} = 1,14 - 2 \log \left( \frac{k}{D} \right) \quad (7)$$

Mediante la Ecuación (7) se relacionan entre sí el coeficiente de fricción ( $C_f$ ) y el diámetro ( $D$ ) de cada segmento del asa de Henle con la rugosidad absoluta ( $k$ ). De esta manera, utilizando la ecuación anterior, los valores de las Tablas 7, 8 y 10, y los resultados del apartado anterior, se calculan los valores de rugosidad absoluta de cada parte de la nefrona.

En la Figura 17 se muestran los datos de rugosidad a lo largo de la nefrona, y como se puede apreciar, a medida que el fluido avanza en la nefrona, la rugosidad absoluta que experimenta, aumenta. La rugosidad absoluta varía a lo largo de la nefrona, siendo las zonas más rugosas la parte ascendente del asa y el túbulo distal. Cuanto mayor es el diámetro del segmento, o menor es el coeficiente de fricción, mayor rugosidad absoluta tendrá la sección.

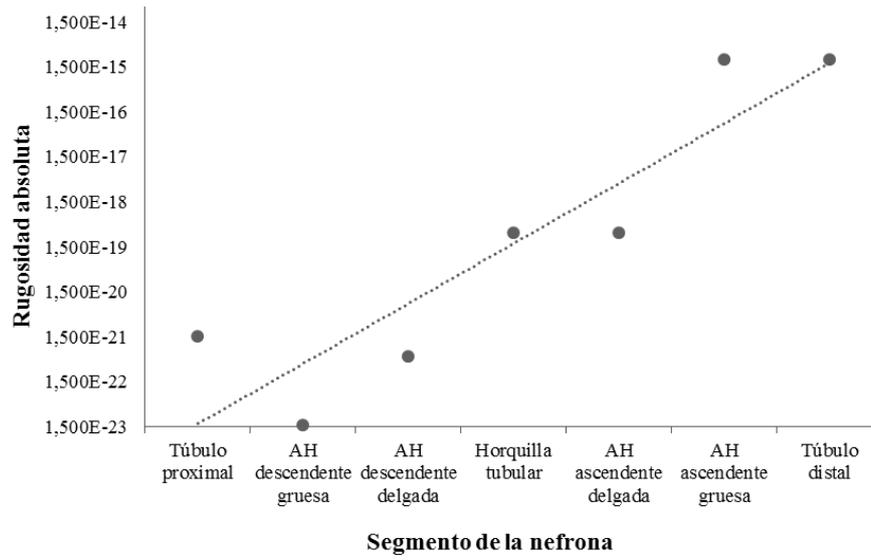


Figura 17.- Rugosidad absoluta en cada segmento de la nefrona.

## 4. GRADO DE SOBRESATURACIÓN DE LA HIDROXIAPATITA EN LA NEFRONA

### 4.1. CRISTALOGÉNESIS

Como bien se ha mencionado ya, el proceso de la cristalogénesis está formado por las etapas de sobresaturación, nucleación, crecimiento de los cristales y agregación cristalina. A continuación se desarrollarán los fundamentos de estas etapas.

#### 4.1.1. Concepto de la sobresaturación

La sobresaturación de la orina es la primera fase de la cristalogénesis y se trata de una etapa necesaria pero no suficiente. Calcular la sobresaturación en agua es relativamente sencillo, pero el caso de la orina y el plasma es mucho más complejo. La sobresaturación es la fuerza que impulsa un cambio de fase de sal disuelta a sólido, con esto quiere decirse que para valores de sobresaturación mayores que 1 pueden formarse cristales, mientras que si este valor es menor que 1 los cristales están todavía disueltos. Debe mencionarse el producto de solubilidad termodinámico,  $K_{ps}$ , que se trata de la concentración a la que se alcanza la saturación y empieza la cristalización. Alcanzado ese punto se podrán determinar los cristales precipitados salvo que las condiciones de la solución cambien, por ejemplo, si varía el pH o la temperatura (Miller y cols., 2007).

La sobresaturación es una etapa necesaria pero no suficiente. Esto se refiere a que aunque se haya alcanzado el estado de saturación, la cristalización puede que no se produzca debido a la presencia de inhibidores y otras moléculas que permiten, por ejemplo, en el caso del oxalato cálcico, concentraciones más altas antes de la precipitación o cristalización.

Por tanto, existe un rango entre el producto de solubilidad y la precipitación, que es a lo que se le denomina producto de solubilidad aparente,  $K_{ps(ap)}$ , o mejor dicho, lo que se denomina zona metaestable. Si el cálculo se encuentra en esta zona puede permanecer invariable mucho tiempo sin que aparezca precipitación. Sin embargo, si se añade alguna sustancia nucleante aparecerá una precipitación heterogénea seguida del crecimiento cristalino, aunque la concentración real se encuentre por debajo de la constante de solubilidad aparente.

Se diferencian tres situaciones cuando el producto de solubilidad y el producto de solubilidad aparente son diferentes:

- 1) Si la constante de formación del compuesto es menor que el producto de solubilidad (disolución subsaturada,  $K_{ps(ap)} < K_{ps}$ ), no se forman cristales o estos deberían disolverse.
- 2) Si la constante de formación del compuesto es igual que el producto de solubilidad (disolución metaestable,  $K_{sp(ap)} = K_{ps}$ ), no se desarrolla la nucleación ni la precipitación espontánea a pesar de que la orina esté sobresaturada.
- 3) Si la constante de formación del compuesto es mayor que el producto de solubilidad (disolución sobresaturada,  $K_{ps(ap)} > K_{ps}$ ), la disolución es inestable y se produce la formación de cristales.

Estas situaciones se reflejan en la Figura 18 (Wein y cols., 2008).

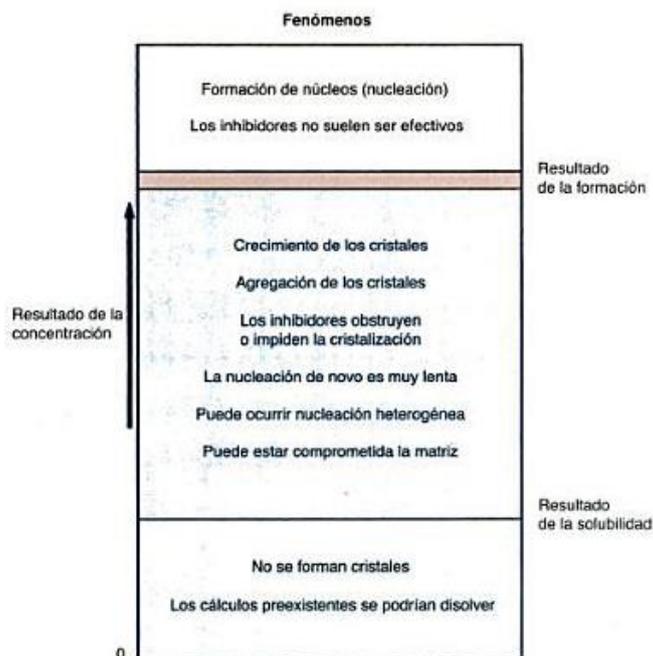


Figura 18.- Estados de saturación (Wein y cols., 2008)

#### 4.1.2. Nucleación cristalina

El proceso de nucleación se produce cuando el nivel de sobresaturación es suficiente para que se empiecen a formar cristales. Hay dos tipos: nucleación homogénea y nucleación heterogénea.

- Nucleación homogénea

Se produce a un nivel crítico de sobresaturación. Se trata de una cristalización espontánea durante el tiempo de tránsito y además requiere valores de sobresaturación más elevados.

Es un proceso por el cual se forman núcleos en una solución pura. Estos núcleos son las primeras estructuras cristalinas que no se disuelven. Los núcleos pequeños son inestables, lo que conlleva a que por debajo de un tamaño de umbral crítico se favorece la disolución del cristal por encima de la cristalización. Cuando se está ante un nivel de sobresaturación y estabilidad de los núcleos adecuados y además el intervalo hasta la nucleación es corto, los núcleos persisten debido a que el tiempo de tránsito de la orina a través de la nefrona es mucho mayor. Una nefrona es la unidad funcional básica del riñón encargada de la filtración de las sustancias de desecho de la sangre para eliminarlas a través de la orina, lo que conlleva a la reabsorción de parte del agua y de las moléculas útiles.

- Nucleación heterogénea

Se produce para niveles más bajos de sobresaturación que en el caso de la nucleación homogénea considerando a este proceso una de las causas de la aparición de la litiasis en el aparato urinario.

El oxalato cálcico puede ser nucleador heterogéneo del ácido úrico. Con esto se explica las elevadas litiasis mixtas oxaloúricas (aproximadamente el 10% de los cálculos), cuyo núcleo está compuesto de ácido úrico o de oxalato de calcio (Wein y cols., 2008).

### **4.1.3. Crecimiento cristalino**

Para tratarse de una etapa muy importante en el proceso de formación de los cálculos renales, la mayoría de autores no la consideran determinante en el proceso inicial de la litogénesis. El crecimiento de los cristales asegura la transformación de las partículas cristalinas primarias en algunos cristales más grandes. El tiempo de crecimiento depende del estado de sobresaturación de la orina y del flujo urinario.

### **4.1.4. Agregación cristalina**

Se trata de una etapa muy importante de la formación del cálculo. Es una etapa muy rápida en la que participan las fuerzas de atracción electrostática y las interacciones entre partículas cristalinas y macromoléculas urinarias. En la agregación cristalina, en menos de un minuto pueden formarse cristales incluso superiores a 200  $\mu\text{m}$ , y por tanto, aptos para ser retenidos por el riñón. Este tamaño de partícula es lo suficientemente grande como para obstruir la luz del conducto colector. Los inhibidores de la cristalización son los encargados de combatir este proceso (Daudon, 2014).

La mucoproteína de Tamm-Horsfall (es la proteína más abundante en la orina) inhibe la agregación cristalina (Hess y col., 1991).

El proceso combinado de crecimiento y agregación de cristales es una patogenia de la litiasis renal formando cristales lo suficientemente grandes como para obstruir la luz del conducto colector.

## **4.2. CÁLCULO DEL GRADO DE SOBRESATURACIÓN**

En muchos de los formadores de cálculos renales, se han descrito calcificaciones suburoteliales, como las placas de Randall, que son pequeñas calcificaciones intersticiales tanto en la punta de las papilas renales como dentro de los conductos colectores, y que evolucionan perforando el urotelio que cubre las papilas renales (Ciudin y cols., 2012).

Hace ya más de 6 décadas, Alexander Randall realizó un estudio detallado de las papilas renales de más de 1000 unidades renales cadavéricas no seleccionadas. Observó depósitos de sales de calcio en la punta de la papila renal en el 19,6% de los individuos estudiados. Estos depósitos, a los que llamó placa, tenían una localización intersticial, estaban compuestos por CaP y no se observaban en la luz tubular. Randall propuso que estas zonas de placa serían un sitio ideal para que se produjera un cálculo.

Por otro lado, Finlayson y Reid ya presentaron en 1978 la hipótesis de que el mecanismo principal de la litiasis es la fijación de los cristales en el epitelio (Finlayson y Reid, 1978).

Por ello, en este trabajo se ha propuesto el estudio del microambiente electroquímico en la distribución de solutos en las inmediaciones de superficies eléctricamente cargadas, tales como la placa de Randall. El microambiente fisicoquímico puede alterar notablemente las concentraciones de los iones que participan en la red cristalina, y por tanto, dar lugar a velocidades anormalmente altas o bajas en relación con las observadas en los sistemas homogéneos análogos. Se ha tomado como modelo experimental para este estudio la cristalización de hidroxapatita a partir de disoluciones sobresaturadas de sus iones correspondientes.

La hidroxiapatita,  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ , es uno de los cálculos renales que más frecuentemente pueden producirse (Ecuación (8)).



Su constante aparente de formación puede escribirse como muestra la Ecuación (9).

$$K_{\text{sp}} = a_{\text{Ca}^{2+}}^5 \cdot a_{\text{PO}_4^{3-}}^3 \cdot a_{\text{OH}^-} = C_{\text{Ca}^{2+}}^5 \cdot \gamma_{\text{Ca}^{2+}}^5 \cdot C_{\text{PO}_4^{3-}}^3 \cdot \gamma_{\text{PO}_4^{3-}}^3 \cdot C_{\text{OH}^-} \cdot \gamma_{\text{OH}^-} \quad (9)$$

Donde,

$K_{\text{ap}}$ : constante aparente de formación

a: actividad (mol/L)

C: Concentración (mol/L)

$\gamma$ : coeficiente de actividad

La velocidad de cristalización de hidroxiapatita puede verse afectada por el entorno químico donde tiene lugar el proceso de nucleación. En este trabajo se ha evaluado la interacción entre una superficie ionizada (como puede ser la placa de Randall) y la disolución iónica para estimar el grado de sobresaturación local, esto es, justo en las inmediaciones de la superficie cargada que, en definitiva, determina la velocidad de crecimiento de los cristales de hidroxiapatita sobre la superficie.

La distribución de solutos entre una fase general y una superficie cargada puede definirse a partir de potenciales electroquímicos en las fases.

En la fase general,

$$\mu_i = \mu_o + RT \ln a_i + z_i F \psi \quad (10)$$

Y en la fase sólida,

$$\bar{\mu}_i = \bar{\mu}_o + RT \ln \bar{a}_i + z_i F \bar{\psi} \quad (11)$$

Donde,

$\mu_i$ : potencial químico de del ión i

$\mu_o$ : potencial químico estándar

R: constante de los gases (8,314 J/mol K)

T: temperatura absoluta (K)

$a_i$ : actividad del ión i

$z_i$ : carga del ion i

F: constante de Faraday (96485 C/mol)

$\psi$ : potencial electrostático (V)

Considerando que la fase general está saturada ( $\Gamma = 1$ ) y en equilibrio con la superficie cargada ( $\mu_i = \bar{\mu}_i$ ), puede definirse el coeficiente de reparto entre las fases,  $\alpha$ .

$$\ln \alpha_i = \ln \frac{\bar{a}_i}{a_i} = \left( \frac{z_i \cdot F}{R \cdot T} \right) \cdot \varphi \quad (12)$$

Siendo,

$$\varphi = \psi - \bar{\psi} \quad (13)$$

Se define el grado de sobresaturación en la interfase sobre la superficie sólida cargada eléctricamente y en la fase general como la Ecuación (14) y (15), respectivamente.

$$\Gamma^* = \frac{\prod_i \bar{a}_i^{v_i}}{K_{ps}} \quad (14)$$

$$\Gamma = \frac{\prod_i a_i^{v_i}}{K_{ps}} \quad (15)$$

A partir de estas ecuaciones, puede proponerse el siguiente modelo termodinámico:

$$\Gamma = \frac{\prod_i \bar{a}_i^{v_i}}{K_{ps}} = \frac{a_{Ca}^5 \cdot a_{PO4}^3 \cdot a_{OH-}}{K_{ps}} = 1 \quad (16)$$

$$\Gamma^* = \frac{\prod_i \bar{a}_i^{v_i}}{K_{ps}} = \frac{\prod_i (a_i \cdot \alpha_i)^{v_i}}{K_{ps}} = \Gamma \cdot \left( \prod_i \alpha_i^{v_i} \right) \quad (17)$$

$$\Gamma^* = \exp \left[ \left( \frac{F \cdot \varphi}{R \cdot T} \right) \sum_i z_i \cdot v_i \right] \quad (18)$$

Para estimar el grado de sobresaturación de la hidroxiapatita se ha utilizado el programa informático Medusa como herramienta de simulación de la formación de compuestos. El software Medusa determina las reacciones que tienen lugar en la disolución, indicando los compuestos que se forman, tanto en disolución como de forma precipitada. Esta simulación es posible dado que el software Medusa posee una base de datos de las constantes de formación de los compuestos. Por tanto, a través de este programa se obtienen diagramas de formación en los que pueden leerse la fracción formada de cada uno de los compuestos.

El programa Medusa trabaja a temperatura 25°C. En estudios anteriores (Loza, 2015) se ha determinado a través de la ecuación de Van't Hoff que el valor de las constantes de formación apenas varía en el rango de temperatura entre 25 y 37°C (temperatura corporal). Por ello, aún sabiendo que la temperatura tanto del plasma como de la orina es 37°C, se va a trabajar con las constantes proporcionadas directamente por Medusa a 25°C.

#### 4.2.1. Grado de sobresaturación en la orina

En este trabajo se ha utilizado el programa Medusa introduciendo la composición urinaria mostrada en la Tabla 4 con sus correspondientes concentraciones. Por otro lado, es necesario calcular e introducir como dato la fuerza iónica correspondiente a esta orina promedio.

La fuerza iónica se calcula a partir de la Ecuación (19).

$$I = \frac{1}{2} \sum c_i \cdot z_i^2 \quad (19)$$

Siendo  $c_i$  la concentración del ión  $i$  (mol/L) y  $z_i$  la carga del ión  $i$ .

En las condiciones seleccionadas, la fuerza iónica de la orina es 0,134 mol/L.

La Figura 19 muestra el resultado proporcionado por la simulación en función del pH. En este diagrama se observan los porcentajes de formación de las diferentes especies fosfatadas para esas condiciones.

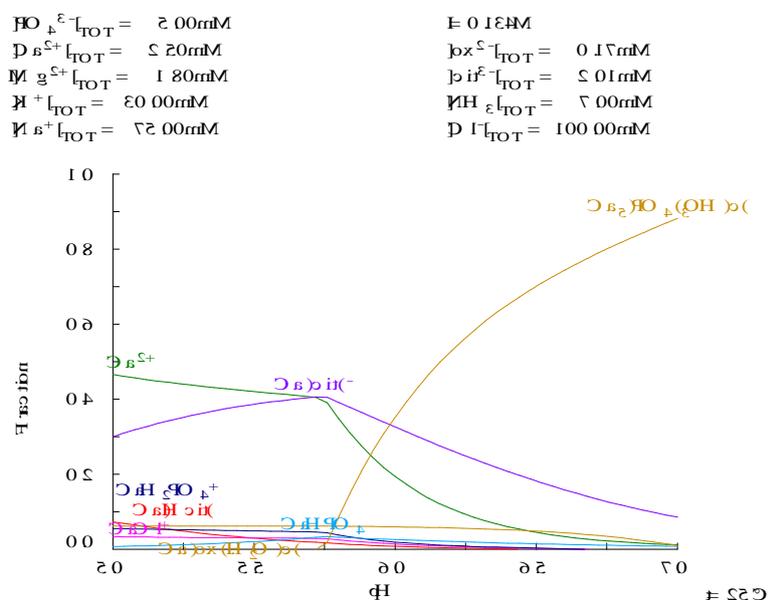


Figura 19.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 4 ( $I = 0,134 \text{ mol/L}$ ,  $T = 25^\circ\text{C}$ ).

En la Figura 19 se observa como la cristalización de la hidroxiapatita se produce de forma creciente a partir de pH 5,8. Por otro lado, se observa que el calcio forma un complejo con el citrato presente en la orina. A pH 6, el porcentaje de calcio que está cristalizado como hidroxiapatita se estima en un 41% y por tanto el calcio total en disolución es un 59% de su concentración total.

Por otro lado, en la Figura 20 se muestran los porcentajes de formación de las diferentes especies fosfatadas para esas condiciones.

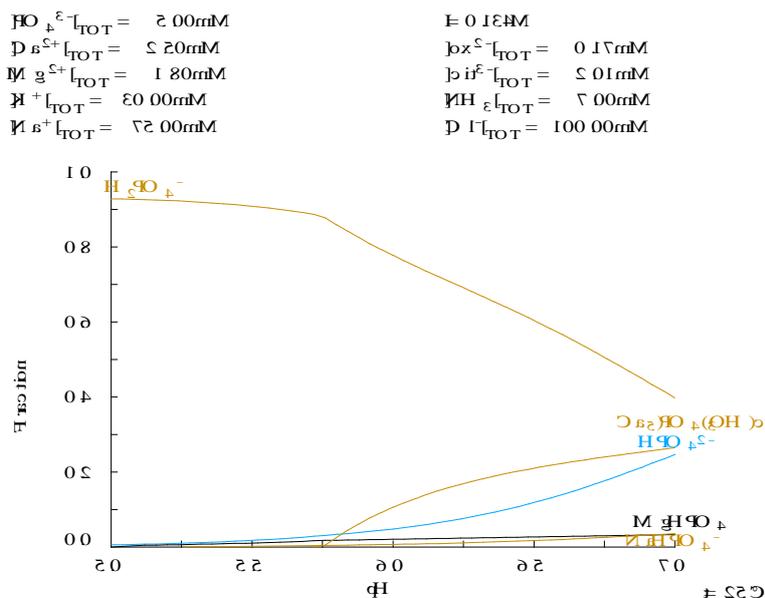


Figura 20.- Simulación de la formación de especies fosfatadas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 4 ( $I = 0,134 \text{ mol/L}$ ,  $T = 25^\circ\text{C}$ ).

En la Figura 20 también se observa se produce la cristalización de la hidroxiapatita se produce a partir de  $\text{pH } 5,8$ . Por lo tanto, debido fundamentalmente al valor del  $\text{pH}$  y a la formación de distintos compuestos con el magnesio, sodio y calcio, la fracción total de fosfato en disolución a  $\text{pH } 6$  es de  $89,5\%$ . Esta fracción es la que está disponible para formar posibles precipitados sólidos y corresponde a una concentración de  $4,48 \text{ mmol/L}$ .

En las Figuras 19 y 20 se han mostrado las fracciones de los compuestos cálcicos y fosfatados, respectivamente. Sin embargo, este paso es necesario hacerlo con cada uno de los restantes iones para conocer su fracción precipitada y disuelta. Estos datos se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16.- Concentraciones totales en disolución y de forma precipitada en la disolución urinaria a  $\text{pH } 6$ .

	Precipitado		Disolución	
	(%)	Concentración (mmol/L)	(%)	Concentración (mmol/L)
$\text{Na}^+$	0	0	100	75
$\text{K}^+$	0	0	100	30
$\text{Mg}^{2+}$	0	0	100	1,8
$\text{Ca}^{2+}$	40,6	1,014	59,5	1,486
$\text{HPO}_4^{2-}$	10,4	0,520	89,6	4,480
$\text{Cl}^-$	0	0	100	100
$\text{NH}_4^+$	0	0	100	7
citrato	0	0	100	2,01
oxalato	90,9	0,150	9,1	0,0150

Una vez comprobadas las concentraciones totales en disolución de cada uno de los iones, es necesario recalcular la nueva fuerza iónica y realizar una nueva simulación en Medusa. Esta iteración debe realizarse hasta que la fuerza iónica de la disolución y las concentraciones de los iones converjan.

En las Figuras 21 y 22 se muestran, respectivamente, las fracciones de los compuestos cálcicos y fosfatados, resultantes tras la iteración, en la disolución final.

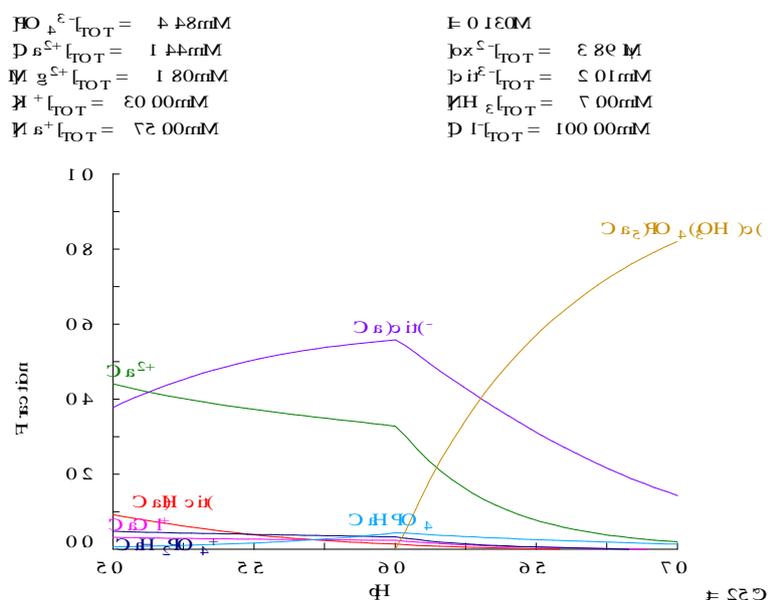


Figura 21.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 4 ( $I = 0,130 \text{ mol/L}$ ,  $T = 25^\circ\text{C}$ ).

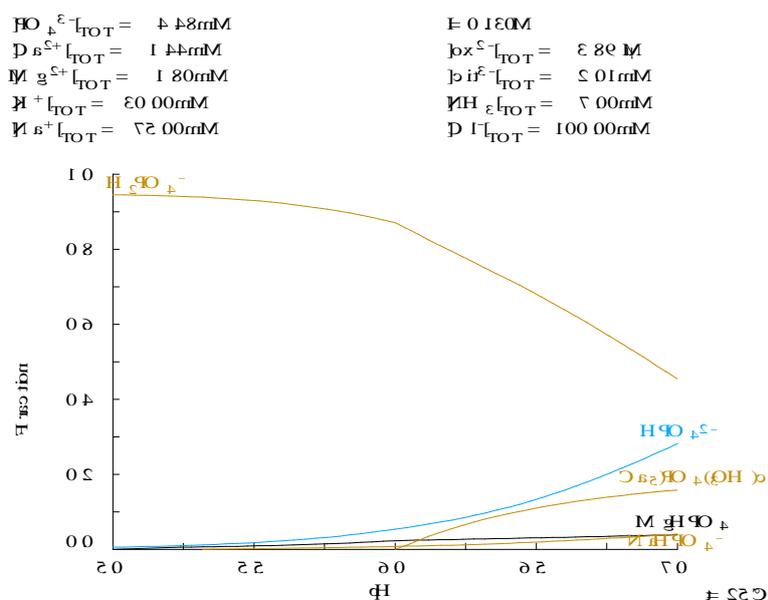


Figura 22.- Simulación de la formación de especies fosfatadas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 4 ( $I = 0,130 \text{ mol/L}$ ,  $T = 25^\circ\text{C}$ ).

Los resultados finales de las concentraciones de todos los iones obtenidas tras la iteración se muestran en la Tabla 17. La fuerza iónica resultante es 0,130 mol/L.

Tabla 17.- Concentración de los iones presentes de forma precipitada y disuelta en la disolución urinaria a pH 6.

	Precipitado		Disolución	
	(%)	Concentración (mmol/L)	(%)	Concentración (mmol/L)
Na <sup>+</sup>	0	0	100	75
K <sup>+</sup>	0	0	100	30
Mg <sup>2+</sup>	0	0	100	1,8
Ca <sup>2+</sup>	0	0	100	1,4405
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0	0	100	4,48
Cl <sup>-</sup>	0	0	100	100
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	0	0	100	7
citrato	0	0	100	2,01
oxalato	0	0	100	0,00389

Una vez obtenidos estos resultados, es necesario calcular la fracción libre de cada uno de los iones en disolución. Este dato se obtiene directamente de los diagramas de especiación de Medusa (en el caso del calcio y fosfato total, de las Figuras 21 y 22, respectivamente).

En la Tabla 18 se muestran las concentraciones libres de los iones presentes en la disolución urinaria.

Tabla 18.- Fracción y concentración libre de los iones de la disolución urinaria a pH 6.

	(%)	Concentración (mmol/L)
Na <sup>+</sup>	100	75
K <sup>+</sup>	100	30
Mg <sup>2+</sup>	32,2	0,5796
Ca <sup>2+</sup>	32,9	0,4739
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	92,39	4,1391
Cl <sup>-</sup>	100	100
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	100	7
citrato	1	0,0201
oxalato	22,6	0,0009

A partir de la concentración de fosfato total libre mostrada en la Tabla 18 y del pH de la disolución, es necesario calcular la concentración de fosfato libre,  $C_{PO_4^{3-}}$  mediante el balance de materia y las constantes de acidez, tal como muestra el sistema de Ecuaciones (20) – (23).

$$C_{H_3PO_4} + C_{H_2PO_4^-} + C_{HPO_4^{2-}} + C_{PO_4^{3-}} = 4,139 \cdot 10^{-3} \text{ (mol/L)} \quad (20)$$

$$\frac{C_{H^+} \cdot C_{H_2PO_4^-}}{C_{H_3PO_4}} = 10^{-2,2} \quad (21)$$

$$\frac{C_{H^+} \cdot C_{HPO_4^{2-}}}{C_{H_2PO_4^-}} = 10^{-7,2} \quad (22)$$

$$\frac{C_{H^+} \cdot C_{PO_4^{3-}}}{C_{HPO_4^{2-}}} = 10^{-12,7} \quad (23)$$

Una vez resuelto este sistema de ecuaciones, se ha obtenido que la concentración de fosfato libre es:

$$C_{PO_4^{3-}} = 4,9 \cdot 10^{-11} \frac{\text{mol}}{\text{L}} \quad (24)$$

Por otro lado, tal y como se muestra en la Ecuación (9), para calcular la constante de formación aparente de la hidroxiapatita, además de las concentraciones libres es necesario calcular los coeficientes de actividad del hidroxilo, el calcio y el fosfato. Estos coeficientes de actividad se calculan a partir de la fuerza iónica y la ecuación de Davies, mostrada en la Ecuación (25) (Butler, 1998).

$$\log \gamma_z = -A \cdot z^2 \left( \frac{\sqrt{I}}{1 + \sqrt{I}} - 0,2 \cdot I \right) \quad (25)$$

Donde  $\gamma_i$  es el coeficiente de actividad,  $I$  es la fuerza iónica,  $z$  es la carga del ión y el valor de la constante  $A$  es de 0,5242 a 37°C (Söhnel y Grases, 2011). En la Tabla 19 se muestran los datos de coeficientes de actividad obtenidos.

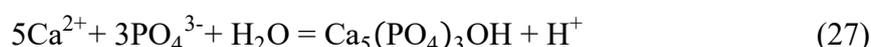
Tabla 19.- Coeficientes de actividad.

$\gamma_{Ca^{2+}}$	0,3150
$\gamma_{PO_4^{3-}}$	0,0743
$\gamma_{OH^-}$	0,7492

Con los datos de las concentraciones libres, los coeficientes de actividad y la Ecuación (9), puede calcularse la constante aparente de solubilidad de hidroxiapatita. Este valor es el mostrado en la Ecuación (26).

$$K_{ps(ap)} = 2,68 \cdot 10^{-62} \left( \frac{\text{mol}}{\text{L}} \right)^9 \quad (26)$$

Finalmente, como se ha comentado el software Medusa tiene una base de datos de constantes de formación. El valor que este programa proporciona para la formación de hidroxiapatita tal como muestra la Ecuación (27) a 25°C es,  $K = 2,88 \cdot 10^{+40} (\text{mol/L})^{-7}$ .



Para calcular la constante de solubilidad de la hidroxiapatita a partir de este dato proporcionado por Medusa es necesario sumar a la inversa de la Ecuación (8) el equilibrio del agua, mostrado en la Ecuación (28).



La constante de solubilidad de la hidroxiapatita viene dada por tanto, por la Ecuación (29).

$$K_{ps} = \frac{K_w}{K} = 3,47 \cdot 10^{-55} \quad (29)$$

A partir de estos dos datos y utilizando la Ecuación (30), se ha calculado el grado de sobresaturación de la hidroxiapatita,  $S$ , en la disolución urinaria a pH 6.

$$S = \left( \frac{K_{ps(ap)}}{K_{ps}} \right)^{1/\nu} \cong 0,2 \quad (30)$$

Como puede observarse, la disolución urinaria no se encuentra sobresaturada en hidroxiapatita. Bien es conocido que la sobresaturación es el punto de partida de la cristalización. Por ello, según el valor obtenido en la Ecuación (30) no deberían formarse cálculos renales de hidroxiapatita. Sin embargo, tal y como se ha comentado, sabemos que esta formación ocurre frecuentemente.

Uno de los principales motivos de este hecho es la posibilidad de que la sobresaturación en la interfase (fundamentalmente próxima a la placa Randall) sea distinta a la de la fase general (disolución urinaria). Por ello, en este trabajo, se ha considerado el planteamiento electroquímico del modelo termodinámico propuesto para el equilibrio de precipitación de la hidroxiapatita (Ecuaciones (16)-(18)), en las que se establece que existe un gradiente de potencial eléctrico entre la fase general disuelta y la superficie sólida de la placa Randall.

En base a estudios anteriores de cristalización de estruvita en sistemas heterogéneos (Mijangos y cols., 2016) se ha establecido un potencial eléctrico en la superficie de los intercambiadores iónicos de unos 40 mV. En este trabajo se ha utilizado este valor de potencial como una primera aproximación del potencial real de la placa Randall.

Por otro lado, dependiendo del valor de pH, la fracción libre de fosfato presente en la disolución puede dividirse en diferentes fracciones libres de  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y  $\text{HPO}_4^{2-}$ , en este caso. Estas fracciones pueden leerse en el diagrama de especiación mostrado en la Figura 19. En función de esta relación de fracciones, se establece la estequiometría de la reacción de formación de hidroxiapatita, tal como muestra la Ecuación (31).



A través de la Ecuación (31) de formación de hidroxiapatita se observa que para este sistema  $\sum_i z_i \nu_i = 5,7$ . La ecuación (18) queda entonces de la siguiente manera:

$$\Gamma^* = \exp\left(5,7 \cdot \frac{F \cdot \varphi}{R \cdot T}\right) \quad (32)$$

En muchos sistemas iónicos frecuentemente ocurre que  $\sum_i z_i \nu_i = 0$ , y consecuentemente la naturaleza iónica de la interfase no afectará a la distribución de electrolitos en el equilibrio.

No obstante, cuando la formación del cristal implica la liberación de  $\text{OH}^-$  ó  $\text{H}^+$ , como ocurre en el caso de la hidroxiapatita, los niveles de sobresaturación reales pueden ser notablemente diferentes a los estimados a partir de medidas macroscópicas de concentraciones en la fase general. Por lo tanto y tal como se deriva de la Ecuación (32), se puede afirmar que para una temperatura y un medio dado, el grado de sobresaturación en equilibrio puede ser distinto de la unidad, dependiendo fundamentalmente del potencial electrostático,  $\phi$ , de la superficie cargada.

A partir del valor de potencial eléctrico comentado (40 mV) y la Ecuación (32) puede estimarse el grado de sobresaturación específica en la interfase.

$$S^* = (\Gamma^*)^{1,9} \cong 3 \quad (33)$$

Como se observa, en las inmediaciones de la placa Randall se produce una sobresaturación específica aproximadamente 15 veces mayor que en la fase general.

#### 4.2.2. Grado de sobresaturación en el plasma

Como se ha comentado, el plasma entrante en la nefrona va transformándose en orina a medida que va sufriendo los diferentes procesos de filtración, reabsorción y secreción. Por ello, dependiendo del tramo de nefrona recorrido, el fluido tendrá una composición más parecida al plasma (al inicio) o a la orina (al final).

Debido a este hecho, y a las posibles diferentes ubicaciones de la placa Randall, se ha decidido calcular también el grado de sobresaturación de la hidroxiapatita en el plasma. Para ello se ha seguido el mismo procedimiento que con la orina.

De esta manera, se han obtenido los diagramas de especiación del plasma introduciendo en el programa Medusa la composición mostrada en la Tabla 3 y la fuerza iónica correspondiente, calculada a partir de la Ecuación (19). En las condiciones seleccionadas, la fuerza iónica de la orina es 0,150 mol/L.

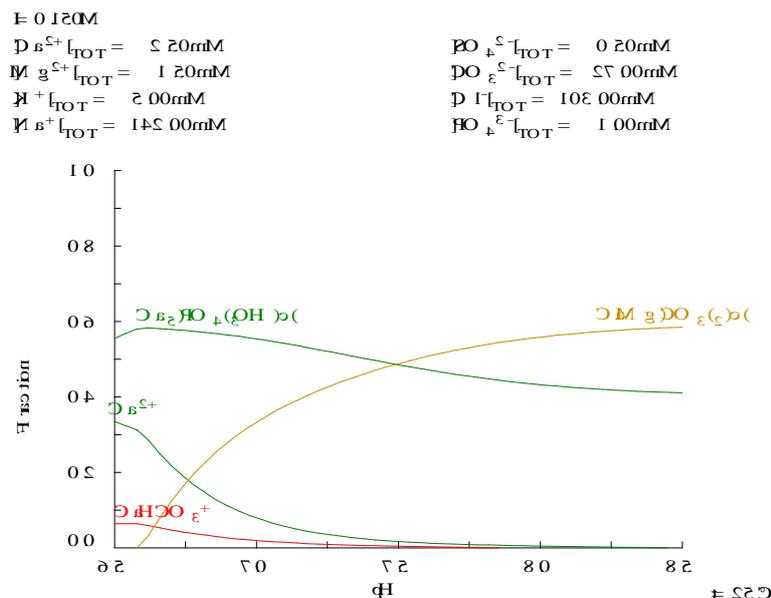


Figura 23.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición plasmática mostrada en la Tabla 3 ( $I = 0,150 \text{ mol/L}$ ,  $T = 25^\circ\text{C}$ ).

En la Figura 23 se muestra los porcentajes de formación de las diferentes especies cálcicas para esas condiciones. Como se ha comentado anteriormente, el plasma tiene un pH de 7,4.

En el caso del plasma se observa que la precipitación de hidroxiapatita sucede en todo el rango de pH estudiado y que a partir de pH 6,6 también comienza la precipitación de  $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$ . A pH 7,4 el porcentaje total de calcio precipitado es del 96,5%.

En la Figura 24 se muestra el diagrama de especiación de las especies fosfatadas.

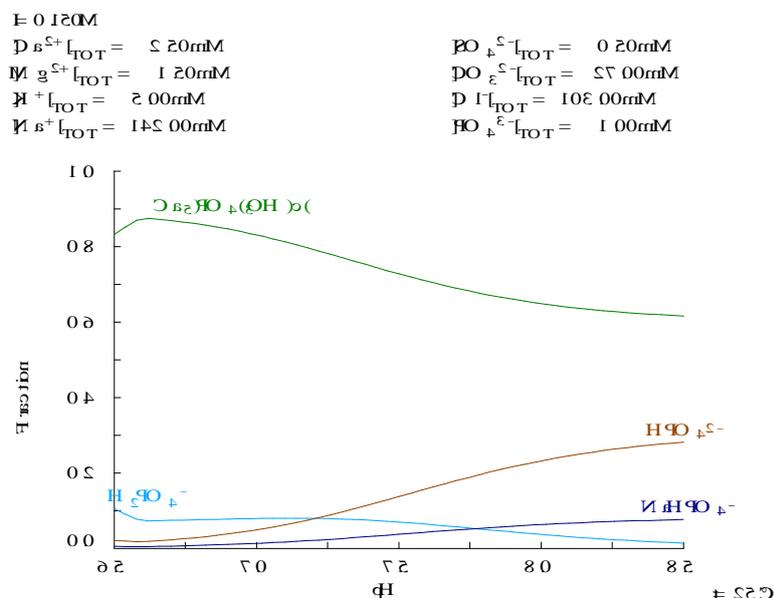


Figura 24.- Simulación de la formación de especies fosfatadas con la composición plasmática mostrada en la Tabla 3 ( $I = 0,150\text{ mol/L}$ ,  $T = 25^\circ\text{C}$ )

En la Figura 24 también se observa que se produce la cristalización de la hidroxiapatita. En este caso, la fracción total de fosfato en precipitado a pH 7,4 es del 75% de la concentración total, y por tanto, la fracción disuelta es del 25%. Esta fracción disuelta corresponde a una concentración de 0,25 mmol/L.

Una vez realizadas todas las simulaciones en Medusa, se han obtenido las concentraciones precipitadas y disueltas de todos los iones. Estos datos se muestran en la Tabla 20.

De nuevo, una vez comprobadas las concentraciones totales en disolución de cada uno de los iones, es necesario recalcular la nueva fuerza iónica y realizar una nueva simulación en Medusa hasta que los datos converjan.

Tabla 20.- Concentración de los iones presentes de forma precipitada y disuelta en el plasma a pH 7,4.

	Precipitado		Disolución	
	(%)	Concentración (mmol/L)	(%)	Concentración (mmol/L)
Na <sup>+</sup>	0	0	100	142
K <sup>+</sup>	0	0	100	5
Mg <sup>2+</sup>	77,7	1,1655	22,3	0,3345
Ca <sup>2+</sup>	96,5	2,4125	3,5	0,0875
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	74,9	0,7490	25,1	0,251
Cl <sup>-</sup>	0	0	100	103
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	8,45	2,2815	91,55	24,72
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0	0	100	0,5

En las Figuras 25 y 26 se muestran, respectivamente, las fracciones de los compuestos cálcicos y fosfatados, resultantes tras la iteración, en la disolución final.

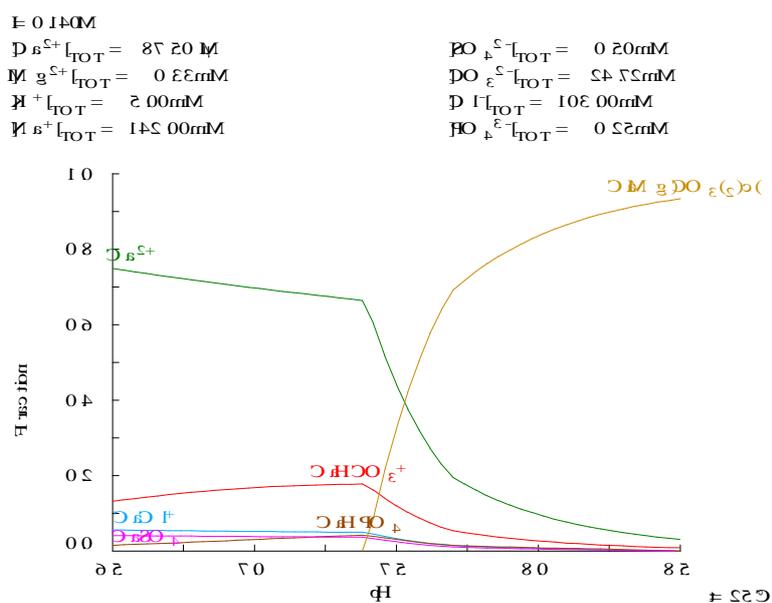


Figura 25.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición plasmática mostrada en la Tabla 3 ( $I = 0,140 \text{ mol/L}$ ,  $T = 25^\circ\text{C}$ ).

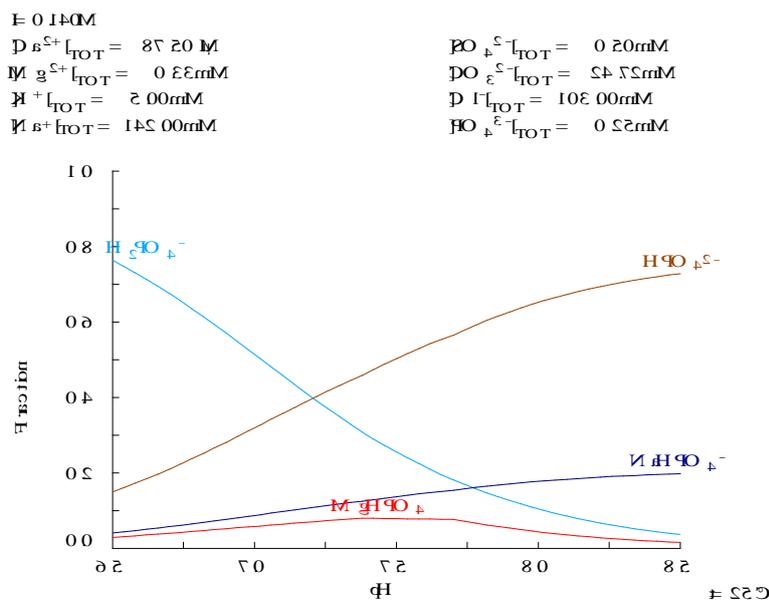


Figura 26.- Simulación de la formación de especies fosfatadas con la composición plasmática mostrada en la Tabla 3 ( $I = 0,140 \text{ mol/L}$ ,  $T = 25^{\circ}\text{C}$ ).

Tras obtener los diagramas de especiación finales, las concentraciones de todos los iones en disolución y la fuerza iónica resultante ( $0,140 \text{ mol/L}$ ), se han calculado las concentraciones libres de los iones y los coeficientes de actividad. En las Tablas 21 y 22 se muestran estos datos respectivamente.

Tabla 21.- Fracción y concentración libre de los iones del plasma a pH 7,4.

	(%)	Concentración (mmol/L)
$Na^{+}$	100	142
$K^{+}$	100	5
$Mg^{2+}$	69,2	0,2287
$Ca^{2+}$	63,5	0,0534
$HPO_4^{2-}$	76,9	0,1930
$Cl^{-}$	100	103
$HCO_3^{-}$	92,49	22,86
$SO_4^{2-}$	55,8	0,2790

Tabla 22.- Coeficientes de actividad en el plasma a pH 7,4.

$\gamma_{Ca^{2+}}$	0,3077
$\gamma_{PO_4^{3-}}$	0,0705
$\gamma_{OH^{-}}$	0,7448

Al igual que en el caso anterior, es necesario conocer la concentración libre de  $PO_4^{3-}$  a partir de la concentración libre total de fosfato. El cálculo se ha realizado de forma idéntica al

realizado con la disolución urinaria, es decir, a partir del sistema de ecuaciones constituido por el balance de materia total y las constantes de acidez del ácido fosfórico.

La concentración de fosfato libre es en este caso:

$$C_{\text{PO}_4^{3-}} = 5,9 \cdot 10^{-10} \frac{\text{mol}}{\text{L}} \quad (34)$$

Con los datos de las concentraciones libres, los coeficientes de actividad y la Ecuación (34), se calcula la constante aparente de solubilidad de hidroxiapatita en el plasma.

$$K_{\text{ps (ap)}} = 1,64 \cdot 10^{-62} \left( \frac{\text{mol}}{\text{L}} \right)^9 \quad (35)$$

La constante aparente de formación de hidroxiapatita dada por Medusa no varía y, por tanto su constante de solubilidad tampoco. Al igual que en el caso de la orina, se ha calculado la sobresaturación de hidroxiapatita en el plasma a pH 7,4 mediante la Ecuación (30). Su valor se muestra en la Ecuación (36).

$$S \cong 0,2 \quad (36)$$

Al igual que en el caso de la disolución urinaria, el plasma tampoco se encuentra sobresaturado en hidroxiapatita en su fase general. Como se observa, el grado de sobresaturación de la fase general en el plasma es el mismo que en la disolución urinaria.

Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado de la orina, se ha calculado el valor del grado de sobresaturación de hidroxiapatita en la interfase próxima a la placa Randall. Se ha considerado también el modelo termodinámico propuesto para el equilibrio de precipitación de la hidroxiapatita (Ecuaciones (16)-(18)). El potencial eléctrico de referencia utilizado ha sido también de 40 mV.

Como se ha comentado, el plasma tiene un pH de 7,4. En la Figura 23 puede leerse el valor de las fracciones libres de  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y  $\text{HPO}_4^{2-}$  a ese pH. La estequiometria de la reacción de formación de hidroxiapatita en el plasma se muestra en la Ecuación (37).



A través de la Ecuación (37) de formación de hidroxiapatita se observa que para este sistema  $\sum_i z_i \nu_i = 4,2$ . La Ecuación (18) queda entonces de la siguiente manera:

$$\Gamma^* = \exp\left(4,2 \cdot \frac{F \cdot \varphi}{R \cdot T}\right) \quad (38)$$

A partir del valor de potencial eléctrico y la Ecuación (38) puede estimarse el grado de sobresaturación específica en la interfase.

$$S^* \cong 2 \quad (39)$$

Al igual que ocurría en la disolución urinaria, en el plasma, la interfase también se encuentra sobresaturada en hidroxiapatita. Se observa por tanto, que en el plasma, la sobresaturación en las inmediaciones de la placa Randall es aproximadamente unas 10 veces mayor que en la fase general.

## 5. CONCLUSIONES

Los cálculos renales, más conocidos como piedras en el riñón, son solidificaciones sólidas que se forman en la parte superior del aparato urinario. Se trata de un problema de salud serio, que afecta hasta casi el 14% de la población.

Hay muchos factores que influyen en la formación de los cálculos renales atendiendo a su naturaleza patológica, hereditaria y/o dietética. En este trabajo se han estudiado algunas de las causas físico-químicas que pueden provocar la nucleación y crecimiento de los cristales en el interior del riñón.

En primer lugar se ha realizado una descripción fisiológica del riñón y se ha descrito la nefrona como su unidad funcional. En ella se ocurren los procesos de filtración de la sangre, reabsorción y secreción de iones, a través de los cuales, el plasma entrante en el riñón se va transformando hasta convertirse en orina. Se han determinado también las composiciones y condiciones de la orina y el plasma.

Las partes de las que se compone la nefrona a medida que el plasma avanza son las siguientes: el glomérulo renal, la cápsula glomerular (que rodea al glomérulo), el túbulo contorneado proximal, asa de Henle y el túbulo contorneado distal, que a su vez está conectado al túbulo colector.

La sangre entra en la nefrona a través de una arteriola aferente, se filtra en el glomérulo convirtiéndose en plasma y se excreta de la nefrona en forma de orina a través del túbulo colector. Las proteínas y células sanguíneas salen sin filtrar del glomérulo a través de la arteriola eferente y continúan en el torrente sanguíneo.

Seguidamente se ha realizado una caracterización del flujo que circula por cada una de esas partes de la nefrona. Teniendo en cuenta la sección y caudal de los diferentes segmentos de la nefrona, se ha observado que las zonas de baja eficacia urodinámica son principalmente el túbulo proximal y el asa de Henle.

Se ha observado que el tiempo de residencia del fluido disminuye considerablemente entre el túbulo proximal y el primer tramo descendente grueso del asa de Henle. Esto se debe en gran parte a la cantidad de capilares que rodean al asa de Henle, lo que hace aumentar el flujo transversal hacia y desde ellos y reducen el flujo longitudinal.

Por otro lado, el fluido presenta un régimen turbulento a lo largo de toda la nefrona. Esto hace que las partículas tengan un movimiento más irregular, con fluctuaciones en la velocidad y con un intercambio continuo de energía y masa entre capas. Debido a este hecho, puede estimarse que el grado de nucleación en estas zonas es elevado.

Finalmente se ha observado que el coeficiente de fricción y la rugosidad aumentan a lo largo de la nefrona, siendo las partes finales las que tienen un coeficiente de fricción mayor y el asa ascendente de Henle y el túbulo distal las que presentan mayor rugosidad.

En base a las consideraciones de diversos autores que afirman que los cálculos renales se forman mediante la fijación de los cristales en el epitelio a través de una posible fase sólida amorfa (placa de Randall), en este trabajo se ha planteado también un modelo termodinámico para el equilibrio de precipitación de la hidroxapatita, en las que se ha establecido que existe

un gradiente de potencial eléctrico entre la fase general disuelta del plasma y/o la orina y la superficie de la fase sólida.

A partir de los diagramas de especiación proporcionados por el software de simulación Medusa se ha calculado el grado de sobresaturación de hidroxiapatita en el plasma y en la orina. En ambos casos se ha observado el mismo valor ( $S \approx 0,2$ ). Esto indica que ambas fases generales están subsaturadas en hidroxiapatita. Según este hecho, no debería producirse la cristalización de los cálculos renales. Sin embargo, bien es conocido que esto no es así.

Por este motivo, se ha planteado que debe existir alguna fuerza impulsora que provoque la cristalización a estos valores de sobresaturación anormales. Utilizando el valor de potencial eléctrico de 40 mV (obtenido experimentalmente en anteriores estudios) y el modelo termodinámico propuesto, se ha calculado una sobresaturación específica del plasma y la orina en las inmediaciones de la fase sólida de la placa Randall, esto es, en la interfase. Se han encontrado valores de sobresaturación específica 10 y 15 veces mayor en el caso del plasma y la orina respectivamente, que la sobresaturación de sus fases generales. Esta diferencia de valores de sobresaturación es la que permite justificar la formación de cristales de hidroxiapatita en las fases generales subsaturadas.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Atkins, P., Jones, L., 2006. Principios de química: los caminos del descubrimiento, 3ª ed. Médica Panamericana, pp. 352-354.
- Butler, J. N., 1998. Ionic Equilibrium: Solubility and pH Calculations, p. 49.
- Ciudin, A., Luque, P., Salvador, R., Diaconu, M. G., Franco, A., Álvarez-Vijande, J. R., Alcaraz, A., 2012. Validación de la teoría de la placa de Randall utilizando la TAC abdominal sin contraste. XXIII Reunión de los Grupos de Trabajo de Litiasis y Endourología, Laparoscopia y Robótica.
- Connor, H., 2014. Kidney Stones Guide with treatment and prevention tips, pp. 4-5, 10-12.
- Corberán, J.M., Royo, R., 2001. Introducción a la convección, UPV.
- Cuevas, R., 2009. Introducción a los reactores químicos, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Daudon, M., 2014. Litogénesis, EMC-Urología, pp. 1-2.
- Finlayson, B., Reid, F., 1978. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. Invest Urol, 15, 442.
- Grases, F., Conte, A., Costa-Bauzá, A., Ramis, M., 2001. Tipos de cálculos renales. Relación con la bioquímica urinaria. Arch. Exp. De Urol. 54, pp. 861-871.
- Loza, S., 2015. Sobresaturación y nucleación primaria en fluidos biológicos respecto a la hidroxapatita.
- Maceda, L., 2011. Estudio de la función tubular, residente FIR, análisis clínicos.
- Martínez, M., Rodicio, J.L., Herrera, J., 1993. Tratado de nefrología, 2ª ed. Ediciones Norma, p. 19.
- Mijangos, F., Celaya, A., García, E., Elizalde, M. P., 2016. Formación de cristales y precipitados en interfases acuosas. Estimación de constantes condicionales, comunicación escrita en el Congreso de la Mesa Española de Tratamiento de Aguas.
- Mijangos, F., Celaya, A., Ortueta, M., García, E., Elizalde, M. P., 2008. Estudios de estabilidad y cinética de crecimiento de cristales (estruvita) a partir de disoluciones supersaturadas metaestables. Universidad del País Vasco.
- Miller, N., Evan, A., Lingeman, J., 2007. Patogenia de los cálculos renales, pp. 1-2, 295-313.

- Pérez, L., 2013. Breve historia de la ecuación de Darcy-Weisbach (Fanning) y consideraciones de interés sobre la misma, Facultad de Ingeniería de la Universidad de Buenos Aires, 5-7.
- Pieras, E., 2004. Litiasis de oxalato cálcico monohidratado papilar y de cavidad: Estudio comparativo de factores etiológicos, Tesis doctoral, Universidad de las Islas Baleares.
- Serra, R., 2011. Aparato urinario, guion general.
- Söhnel, O., Grases, F., 2010. Supersaturation of body fluids, plasma and urine, with respect of biological hydroxyapatite, 429-430.
- Suárez, G.R., 2015. Sistema renal y actividad física, 3-6, 10.
- Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Novick, A. W., Partin, M. D., 2008. Campbell-Walsh Urología. 9ª edición. Editorial Médica Panamericana, pp. 1367-1371.
- Wiley, J., 2006. Principles of Anatomy and Physiology, 11th ed.
- Zenit, R., 2016. Turbulencia, Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM, 145-146.