

EL HOMBRE COMO SISTEMA BIOFISICO (II)

FUERZAS QUE PRODUCEN EL MOVIMIENTO DE SUSTANCIAS ENTRE LOS COMPARTIMIENTOS

Las diferencias de composición se deben en gran parte a la naturaleza de las barreras que separan los compartimientos (membranas celulares y endotelio capilar). Los procesos básicos que producen el movimiento de agua y de pequeñas moléculas a través de estas barreras son:

- Difusión
- Efecto Donnan
- filtración
- ósmosis
- transporte activo
- exocitosis y endocitosis

DIFUSIÓN

Es el proceso por el cual se expande un gas o una sustancia en solución, debido al **movimiento caótico** de sus partículas para ocupar todo el volumen disponible. Las partículas disueltas están en continuo movimiento al azar. En las regiones donde son abundantes, chocan con frecuencia entre sí de tal modo que salen más partículas a las regiones menos concentradas que las que regresan a las regiones más concentradas, por lo tanto el flujo neto vuelve uniforme la concentración en toda la solución.

La **ley de Fick** permite medir la magnitud de esta tendencia a difundir.

La difusión no sólo ocurre dentro de los compartimientos líquidos, sino también de un compartimiento a otro.

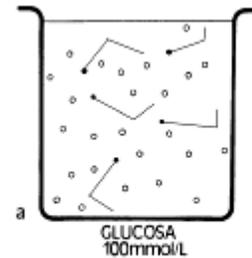


FIG. 2.5 LAS PARTÍCULAS DEL SOLUTO Y DEL SOLVENTE SE MUEVEN, AL AZAR, EN TODAS DIRECCIONES

1) Difusión Si dejamos sobre una mesa un recipiente con agua, o con agua y solutos formando una solución verdadera,

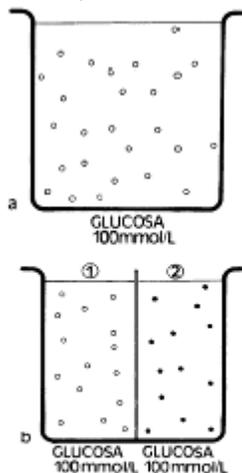


FIG. 2.6 a) EN UN RECIPIENTE HAY UNA SOLUCIÓN DE GLUCOSA DE 100 mmol/L b) EN ESE MISMO RECIPIENTE, LA INTRODUCCIÓN DE UNA MEMBRANA CREA 2 COMPARTIMIENTOS (1 Y 2) CON IGUAL CONCENTRACION DE GLUCOSA

podemos afirmar, a simple vista, que el agua o la solución están en reposo. Sin embargo esto sólo es cierto a nivel macroscópico, ya que a nivel molecular o atómico las partículas, ya sean de soluto o de agua, están en permanente movimiento. Este movimiento depende de la temperatura o, mejor dicho, la temperatura es una medida del movimiento de estas partículas. El movimiento de las partículas se realiza al azar, sin que ninguna dirección del movimiento de unas prepondere sobre el de las otras. Esto hará que sea imposible, en un momento dado, prever la posición que, dentro del recipiente, ocupará una determinada partícula un instante después (Fig. 2.5).

Todo lo que sabemos es que si entregamos calor al agua o a la solución, la temperatura aumentará y la velocidad de las partículas también aumentará. Imaginemos ahora, como muestra la Fig. 2.6a), que el recipiente contiene una solución de glucosa de 100 mmol/L.

Por el movimiento al azar, las moléculas de glucosa y de agua se desplazan en cualquier dirección. Coloquemos, como muestra la Fig. 2.6b), una **membrana** que sea **muy permeable** al agua y a la

glucosa, tan permeable que es como si no existiera. ¿Para qué, puede preguntarse, se coloca una membrana que no cumple ningún papel? Simplemente, que, al colocar la membrana, hemos marcado un límite y, así, creado 2 compartimientos (1 y 2), con igual concentración de glucosa y de agua. Las moléculas de glucosa del compartimiento 1 se están moviendo en todas direcciones e igual cosa ocurre con las del compartimiento 2. Puede suceder, simplemente por azar, que una molécula de glucosa que estaba en 1 acierte a pasar, a través de la membrana, hacia 2. Se dirá, entonces, que la molécula difundió de 1 hacia 2. ¿Qué es, entonces, difusión? Pues, simplemente, el movimiento de una partícula, de un lugar a otro, con una fuerza impulsora: la temperatura. En esas mismas condiciones, también habrá un pasaje de moléculas de 2 hacia 1. Esta difusión es, entonces, un proceso de mezcla, ya que partículas que estaban en 1 se podrán encontrar en 2 y viceversa.

FLUJO UNIDIRECCIONAL Y FLUJO NETO

Si medimos el número de moléculas que atraviesan la membrana en un cierto tiempo tendremos el flujo y, en nuestro caso, tendremos dos flujos simultáneos: un flujo unidireccional de glucosa de 1 hacia 2 y un flujo unidireccional de glucosa de 2 hacia 1. Como en el esquema de la Fig. 2.6b) se ha representado a ambos compartimientos con la misma concentración en mmol/L, es obvio que el número de moléculas, por unidad de volumen, es el mismo. Si la temperatura de ambos compartimientos es la misma, se puede decir que los dos flujos unidireccionales son iguales, lo que se representa como (Fig. 2.7a):

$$J_{1 \rightarrow 2} = J_{2 \rightarrow 1}$$

ya que $C_1 = C_2$

Imaginemos ahora que agregamos más glucosa en el lado 1, de modo de hacer su concentración igual a 200 mmol/L, mientras que permanece, en el lado 2, igual a 100 mmol/L. Como hay el doble de moléculas en 1 que en 2, es fácil decir (Fig. 2.7b):

$$J_{1 \rightarrow 2} > J_{2 \rightarrow 1}$$

ya que $C_1 > C_2$

El nombre de flujo neto está reservado a:

$$J_{\text{neto}} = J_{1 \rightarrow 2} - J_{2 \rightarrow 1}$$

La definición clásica de difusión dice: "**Difusión es el pasaje de una sustancia desde el lugar más concentrado al lugar menos concentrado**". Como se puede ver, esto es correcto para el **flujo neto**, pero también hay difusión con concentraciones iguales. Así

$$J_{1 \rightarrow 2} = J_{2 \rightarrow 1} \text{ y } J_{\text{neto}} = 0$$

LEY DE FICK

Esta ley establece los factores de los que depende la magnitud del flujo difusional a través de la solución y, en los casos en que la membrana ofrece alguna restricción al paso de la sustancia, a través de la solución y la membrana. De acuerdo a ella, a temperatura constante, el flujo unidireccional será:

$$J_{1 \rightarrow 2} = D \cdot A \cdot C_1$$

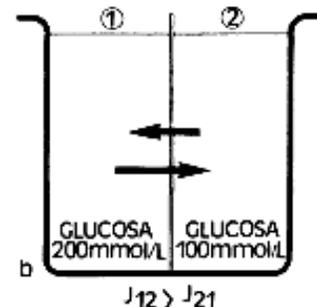
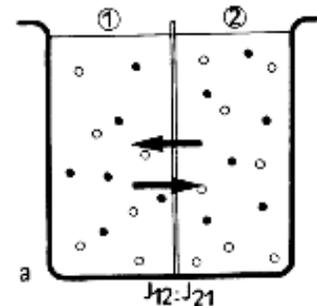


FIG. 2.7 a) SI LAS CONCENTRACIONES A AMBOS LADOS DE LA MEMBRANA SON IGUALES, LOS FLUJOS UNIDIRECCIONALES SERÁN IGUALES. b) EL FLUJO UNIDIRECCIONAL DE 1 HACIA 2 SERÁ MAYOR QUE EL FLUJO UNIDIRECCIONAL DE 2 HACIA 1 PORQUE LA CONCENTRACION EN 1 ES MAYOR QUE LA CONCENTRACION EN 2.

donde: **D** es el coeficiente de difusión,

A el área

C₁ es la concentración de la sustancia en el compartimiento 1.

Del mismo modo:

$$J_{2 \rightarrow 1} = D \cdot A \cdot C_2$$

donde **C₂** es la concentración de la sustancia en el compartimiento 2

Para el flujo neto, será:

$$J_{\text{neto}} = J_{1 \rightarrow 2} - J_{2 \rightarrow 1} = D \cdot A \cdot [(C_1 - C_2) / \Delta x]$$

donde;

Δx es la distancia que separa los puntos en que fueron medidas las concentraciones **C₁** y **C₂**.

Veamos ahora, en detalle, la razón por la cual se incluyen estos factores en la **Ley de Fick**.

- **La temperatura:** Cuanto mayor sea la agitación térmica, mayor será el número de moléculas que, en la unidad de tiempo, choquen contra la membrana y, eventualmente, la atraviesen.
- **La concentración:** Es evidente que, a una misma temperatura, cuanto mayor sea el número de partículas por unidad de volumen, mayor será el número de éstas que estarán en condiciones de atravesar la membrana.
- **La distancia** que separa los puntos en los cuales se ha tomado la concentración. El viaje de una molécula a través de las soluciones y a través de la membrana se hace por un medio material y habrá, sin duda, fricción o roce entre ella y las partículas del medio. Cuanto mayor sea la distancia, mayor será el efecto de la fricción. La distancia entre los puntos en consideración se suele colocar dividiendo la concentración y así se habla de un gradiente de concentración:

$$\text{Gradiente} = (C_1 - C_2) / \Delta x$$

donde **C₁** y **C₂** son las concentraciones en el lado 1 y 2, respectivamente, y Δx , la distancia (Fig. 2.8).

- **El área de la membrana:** Es obvio que no será lo mismo contar cuántas moléculas atraviesan, en 1 segundo, por ejemplo, 1 cm² de membrana, que las que atraviesan 10 cm²: a mayor área, mayor flujo.

- **El coeficiente de difusión:** Cuando se empezó a describir este fenómeno de difusión, al hablar de la Fig. 2.6 se dijo que colocábamos una membrana "muy permeable" al agua y a la glucosa. En esas condiciones, la membrana sólo está marcando el límite entre los dos compartimentos. ¿Qué pasa si ahora decimos que la membrana ofrece resistencia al paso de, por ejemplo, la glucosa? Para una concentración y temperatura, el flujo de glucosa será menor. ¿Qué pasará con el agua? Muy posiblemente también se vea limitada en su pasaje, pero no obligatoriamente en la misma medida que la glucosa: una determinada membrana puede "frenar" más a una partícula que a otra.



FIG. 2.9 LA VELOCIDAD CON QUE UNA PARTICULA DIFUNDE DESDE LA LUZ DE UN CAPILAR HASTA LA PARED CELULAR DEPENDE DEL COEFICIENTE DE DIFUSION EN AGUA. AL LLEGAR A LA PARED CELULAR SU VELOCIDAD CAE BRUSCAMENTE PORQUE ALLI SU COEFICIENTE DE DIFUSION ES MENOR.

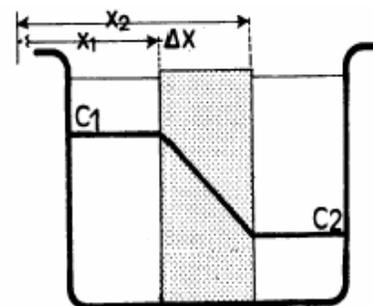


Fig: 2.8 El gradiente de concentración es el cociente entre la diferencia de concentración (C1-C2) y el espesor de la membrana (X2-X1) tomado a partir de una referencia.

Esta restricción o resistencia al flujo tiene, ahora, dos sitios posibles donde actuar: la solución y la membrana. Veámoslo en un ejemplo biológico: Imaginemos un ion Na⁺ en el agua plasmática, dentro de un capilar. Aun cuando no haya gradiente de concentración, el Na⁺ puede

difundir hacia el intersticial, pasando a través de las fenestraciones del capilar, que le ofrecen muy poca resistencia (Fig. 2.9).

	D cm ² seg ⁻¹ 10 ⁵
NaCl	1,48
KCl	1,84
CaCl ₂	1,11
Glucosa	0,29
Urea	1,12
HCl	3,05
Agua	2,44

Coeficiente de difusión de algunas sustancias en agua a 25°C

En esas condiciones, la velocidad con que viaja por el agua plasmática e intersticial sólo dependerá del coeficiente de difusión (D) del Na⁺ en agua. En la Tabla 2.1 podemos ver que éste es de:

$$D_{\text{Na}^+} \text{ en agua} = 1,48 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$$

¿Cómo se obtuvo este coeficiente?. Colocando un gradiente de concentración y midiendo un flujo.

Entonces:

$$J_{\text{neto}} = D \cdot A \cdot (C_1 - C_2) / \Delta x$$

$$D = \frac{J_{\text{neto}} \cdot \Delta x}{A \cdot (C_1 - C_2)}$$

utilizando las unidades habituales:

$$D = \frac{\text{mol/s} \cdot \text{cm}}{A \cdot (C_1 - C_2)} = \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$$

Si ahora dividimos el coeficiente de difusión D del Na⁺ en agua por el espacio Δx que recorrió el ion, obtendremos la velocidad con que hizo el viaje:

$$\frac{D}{\Delta x} = \frac{\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}}{\text{cm}} = \text{velocidad}$$

Si desde donde estaba, en el capilar, hasta la membrana celular, imaginamos que el Na^+ recorrió 10 micrometros ($10 \mu\text{m} = 10^{-3} \text{ cm}$) podemos estimar la velocidad del Na^+ como:

$$\begin{aligned} \text{Velocidad Na}^+ \text{ en agua} &= \frac{D}{\Delta x} = 1,483 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1} / 10^{-3} \text{ cm} \\ &= 1,483 \cdot 10^{-2} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \end{aligned}$$

¿Qué pasa ahora que el Na^+ ha llegado a la membrana celular? Como ésta ya no es agua sino una bicapa de lípidos con algunas proteínas incluidas (Fig. 2.10), el coeficiente de difusión será distinto, como es distinto el espesor que hay que atravesar para caer en el IC. La velocidad de pasaje del Na^+ en la membrana es de $2,7 \cdot 10^{-10} \text{ cm/s}$, por lo que se puede decir que la velocidad del sodio es 100 millones de veces menor en la membrana que en el agua. Esta diferencia tan grande en las velocidades de difusión nos permite una simplificación muy útil: considerar que en el único punto en que hay una restricción al flujo de Na^+ , desde el capilar al interior celular, es en la membrana celular. De este modo, la **ley de fick** se puede escribir:

$$J_{\text{neto}} = \frac{D}{\text{espesor}} \times A \times (C_1 - C_2)$$

$$\text{y si } P_d = D/\text{espesor}$$

$$J_{\text{neto}} = P_d \times A \times (C_1 - C_2)$$

donde **Pd** recibe el nombre de coeficiente de permeabilidad difusional de la sustancia en estudio, en una determinada membrana, y representa, claro ésta, la velocidad con que una partícula la atraviesa.

CONSECUENCIAS DE UN FLUJO DIFUSIONAL

Concentración de equilibrio: Siempre que se establezca un flujo difusional y se lo deje operar un tiempo suficiente, el resultado será la **desaparición del gradiente de concentración**.

Cambio de la concentración en función del tiempo: Dado que la difusión no es un fenómeno instantaneo, se necesitará un tiempo para llegar a la concentración de equilibrio: C1 va disminuyendo progresivamente ya que el compartimiento 1, por la diferencia de concentración, se está "vaciando" en el compartimiento 2, que se está "llenando", hasta llegar al equilibrio de 166 mmol/ L..

Los segundos, minutos, horas o años que se necesitan para llegar al equilibrio dependerán de las condiciones del sistema. Lo más importante es la **permeabilidad** de la membrana: cuanto más pequeño sea el valor de Pd, mayor será el tiempo requerido.

Cuando se ha llegado a la condición de equilibrio, C1 se ha hecho igual a C2, el flujo neto desaparece, pero persisten los flujos unidireccionales. Esto es, que sigue habiendo paso de sustancias del lado 1 ($J_{1 \rightarrow 2}$) y del lado 2 al 1 ($J_{2 \rightarrow 1}$), pero en forma tal que $J_{1 \rightarrow 2} = J_{2 \rightarrow 1}$, de modo que el $J_{\text{neto}} = 0$. Por supuesto, en el equilibrio también habrá flujos unidireccionales de agua.

Relación entre flujo difusional neto y diferencia deconcentración.

La Ley de Fick, escrita en su forma: $J_{\text{neto}} = P_d \cdot A \cdot (C_1 - C_2)$ indica que **el flujo difusional es una función lineal de la concentración**. Por lo tanto, a mayor diferencia de concentración, habrá mayor flujo.

DIFUSION FACILITADA

En el modelo de difusión que hemos visto, las moléculas o partículas atraviesan la membrana solubilizándose en sus lípidos o atravesando poros. El coeficiente de difusión será función del coeficiente de partición aceite/ agua y del radio de la partícula, dando la característica relación lineal entre concentración y flujo que mostramos en la Fig. 2. 14.

Sin embargo, hay sustancias en las que el flujo sigue una relación distinta con la concentración, como se muestra en la Fig. 2. 15, para el caso de la penetración de glucosa en un glóbulo rojo.

Allí hay varias cosas que llaman la atención: primero, hay, a bajas concentraciones, un flujo muy alto, mayor que el que podría esperarse por la solubilidad y radio de la molécula. Segundo, si bien al principio hay una relación lineal entre flujo y concentración, la curva se va progresivamente aplanando hasta llegar a un máximo. En ese momento, por más que se aumente la diferencia de concentración entre adentro y afuera del glóbulo, el flujo neto no aumenta: hay una saturación del sistema.

En base a estas observaciones se desarrolló la hipótesis de la existencia de moléculas que, a nivel de la membrana, estén actuando como **transportadores** o "carriers".

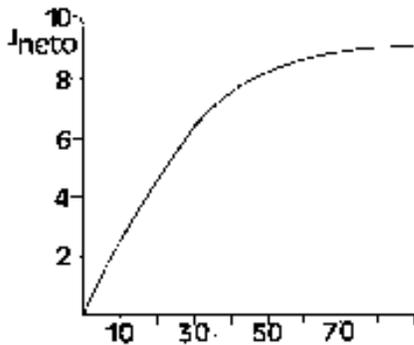


FIG. 2.15 EN LA DIFUSION FACILITADA, EL EL FLUJO NETO LLEGA A UN MAXIMO (SATURACION)

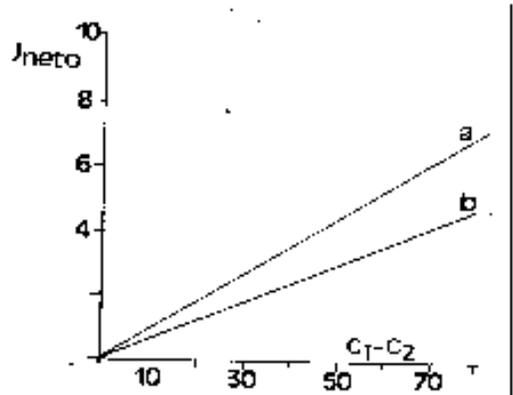


FIG. 2.14 EL FLUJO NETO (J_{neto}) ES FUNCION DIRECTA DE LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION ($C_1 - C_2$) Y LA PENDIENTE DEPENDE DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA. EN ESTE CASO, LA P_d DE a) ES MAYOR QUE LA P_d DE b)

La idea sería que la molécula transportada (en el ejemplo, glucosa) tendría poca permeabilidad, por sí misma, en la membrana. La cosa cambia si la molécula se une, se acompleja, con otra molécula, que, en este caso está en la membrana. **El complejo molécula- transportador tendría propiedades que haría que su permeabilidad fuera mayor que la de la molécula sola.** El complejo molécula- transportador, podría, ahora, atravesar con mayor facilidad la membrana, siempre a favor de un gradiente de concentración. Una vez del otro lado, se rompe el complejo molécula-transportador y la molécula difunde, ahora libremente (Fig. 2. 16)

¿Por qué la curva de flujo vs concentración tiene esa forma? El transportador actuaría como una cinta transportadora, donde hay sitios, lugares donde se pueden ubicar las moléculas a transportar. Al principio, los sitios de la cinta están vacíos y, a medida que la concentración aumenta, más moléculas viajan, lo que da la relación lineal entre flujo y concentración. Luego, los sitios están todos ocupados y ya no pueden subir más moléculas a la cinta (Fig. 2. 17).

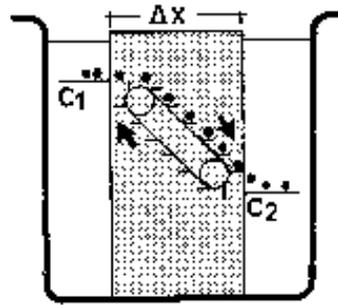


FIG. 2.17 EL LA DIFUSION FACILITADA LA MOLECULAS PASAN A FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACION COMO OCUPANDO SITIOS EN UNA CINTA TRANSPORTADORA

Como la fuerza impulsora es la diferencia de concentración, se trata de una difusión, pero como ocurre utilizando transportadores que facilitan el pasaje, se la llama **difusión facilitada**.

CONSECUENCIAS DE LA PRESENCIA DE TRANSPORTADORES

Un fenómeno muy interesante, asociado a todos los mecanismos de transporte que utilizan transportadores, incluida la difusión facilitada, es el de la competencia por el sitio o transportador. Los transportadores son, por lo general, moléculas proteicas que no aceptan, para llevar de un lado al otro de la membrana, a cualquier molécula. Debe existir una cierta afinidad entre la molécula y el transportador. El transportador, en última instancia, debe reconocer a la molécula, identificarla, antes de transportarla. De ese modo, el transportador específico de la glucosa puede aceptar glucosa y no urea, por ejemplo, del mismo modo que un transportador específico para urea, si lo hubiera, aceptaría urea y no glucosa.

- a) **Inhibición competitiva:** Sin embargo, el transportador puede "confundirse" entre glucosa y galactosa, por ejemplo. ¿Qué, quiere decir, en este caso, que el transportador se confunde? Que si bien su afinidad por la glucosa es mayor que su afinidad por la galactosa, si la concentración de galactosa es suficientemente alta, aun en presencia de glucosa, el transportador puede llevar galactosa. El flujo a través del transportador será, en nuestro ejemplo, igual al flujo de glucosa más el flujo de galactosa. De ese modo, el flujo de glucosa, para una concentración dada, ser menor, porque parte de las moléculas del (página siguiente)

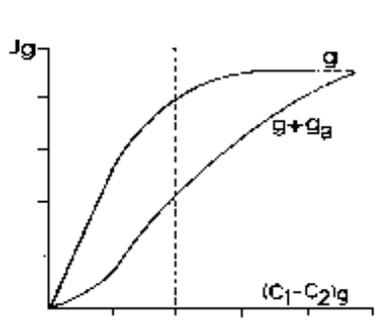


FIG. 2.18 INHIBICION COMPETITIVA. EL FLUJO DE GLUCOSA (J_g) EN FUNCION DE LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION DE GLUCOSA ($(C_1 - C_2)_g$) CUANDO, ADEMAS DE GLUCOSA, HAY GALACTOSA EN EL MEDIO ($J_g + J_{ga}$), FLUJO DE GLUCOSA, PARA UNA CIERTA CONCENTRACION (LINEA PUNTEADA) ES MENOR. CUANDO LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION DE GLUCOSA ES GRANDE, SE PUEDE OBTENER EL MISMO FLUJO DE GLUCOSA, AUN EN PRESENCIA DE GALACTOSA.

transportador no llevarán glucosa sino galactosa. Este fenómeno se llama inhibición competitiva, ya que la galactosa compite por los sitios con la glucosa. Una característica de este tipo de inhibición es que, si se aumenta mucho la concentración de glucosa, aun en presencia de galactosa, llega un momento en que el flujo de glucosa alcanza a ser igual al que tendría en ausencia de galactosa (Fig. 2. 18). Se dice, en ese caso, que glucosa ha desplazado a la galactosa.

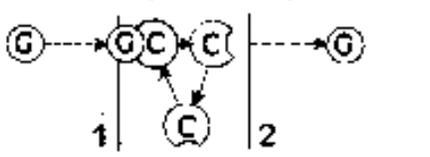


FIG. 2.16 LA MOLECULA FORMA, DEL LADO 1, UN COMPLEJO CON EL TRANSPORTADOR, JUNTOS ATRAVIESAN LA MEMBRANA Y LA MOLECULA ES LIBERADA DEL LADO 2. EL TRANSPORTADOR REGRESA AL LADO 1, PARA REPETIR EL CICLO

b) Inhibición no competitiva:

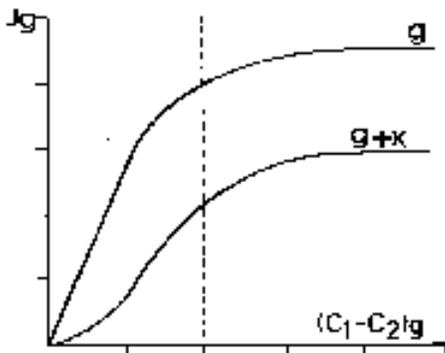


FIG. 2.19 INHIBICION NO COMPETITIVA. IDEM ANTERIOT, PERO LA $g + g_a$ NO PUEDE OBTENER EL MISMO FLUJO MAXIIMO QUY LA GLUCOSA SOLA

Compárese ahora la Fig. 2. 19 con la gráfica de la inhibición competitiva.

¿Cuál es la diferencia? Que en esta nueva grafica hay una curva de saturación, como en el otro caso, pero, por más que se aumente la concentración de agonista no puede llegarse al flujo que habría si no estuviera el antagonista en el medio. Esto se debe a que, en este caso, el antagonista tiene una afinidad por el sitio que es mucho mayor que la afinidad del agonista mismo y el flujo de glucosa es menor. No hay posibilidad de "competencia" ni que el agonista desplace al antagonista. Se habla, entonces, de la formación de una unión irreversible entre el antagonista y el transportador.

FILTRACIÓN

La filtración es un fenómeno muy frecuente dentro de los procesos de transporte entre los compartimientos biológicos. El agua plasmática, con buena parte de los solutos disueltos en ella, se filtra a través de los canales de la pared de los capilares hacia el intersticial. También hay filtración, a través de los poros de los capilares del ovillo glomerular renal, de agua y solutos hacia el túbulo proximal. En ambos casos, la fuerza impulsora es la presión arterial y lo que se mueve es agua o agua y solutos, pero en conjunto. **El movimiento de las moléculas en la filtración es diferente al movimiento de las moléculas en la difusión. En esta última, cada partícula se mueve independientemente, por su cuenta y al azar y es por simple "chance" que logra pasar de una compartimiento a otro. Solamente en el caso del flujo neto se podrá hablar de un movimiento vectorial, con dirección y sentido. En la filtración, por el contrario, hay siempre un movimiento conjunto de las moléculas en un sentido determinado (Fig. 2. 21).** Eso es lo que se denomina **flujo viscoso o convectivo**.

Consecuencias de la filtración: En este proceso de filtración el efecto de cedazo o tamiz es muy claro y evidente, ya que las partículas pasan sólo por poros y hay una relación entre peso molecular, radio de la molécula y la cantidad de sustancia que se filtra.

OSMOSIS

Osmosis es un fenómeno muy particular que reúne características similares, por un lado, a la difusión y, por el otro, a la filtración.

Imaginemos un recipiente, como el de la Fig. 2. 23, en el que hay 2 compartimientos separados por una membrana. En 1 colocamos NaCl hasta formar una solución de NaCl 0,9 g% y en 2 hasta formar una de NaCl 0,45%. Démosle, ahora, una característica muy peculiar a la membrana: **es impermeable al soluto, pero permeable al agua.**

A pesar de que hay un gradiente de concentración para el Na + y el Cl -de 1 hacia 2, como, para estos iones, la permeabilidad difusional (Pd) es cero:

$$J_{12} = P_d \cdot A \cdot (C_1 - C_2) = 0 \qquad J_{21} = P_d \cdot A \cdot (C_1 - C_2) = 0$$

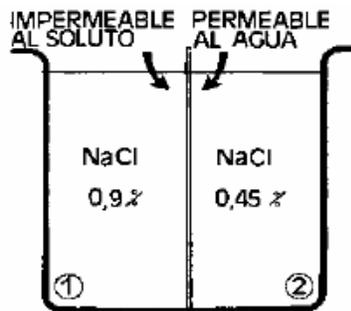


FIG. 2.23 OSMOSIS. LA MANERA MAS SIMPLE DE VISUALIZAR EL FENOMENO DE OSMOSIS ES COLOCAR UNA MEMBRANA PERMEABLE AL AGUA E IMPERMEABLE AL SOLUTO, SEPARANDO 2 COMPARTIMIENTOS DE DISTINTA CONCENTRACION

Sin embargo, hay un gradiente de concentración de agua , ya que, como vimos, siendo la osmolaridad en 1 mayor que la osmolaridad en 2, la concentración de agua en 2 es mayor que la concentración de agua en 1 y habrá pasaje agua de 2 hacia 1 . Esto determinará un flujo de agua o flujo osmótico que irá de 2 hacia 1. Calculando la osmolaridad en cada lado, veremos con más claridad la diferencia de concentración de agua:

	COMPARTIMIENTO 1	COMPARTIMIENTO 2
Concentración	0,9 g/ 100 ml	0,45 g/ 100 ml
Molaridad	160 mmol/L	77 mmol/L
Coef. g	0,928	0,9450
Osmolaridad	285,4 mOsm/L	144,4 mosm/L

El flujo osmótico es un flujo de volumen, como en la filtración, de modo que se puede simbolizar como:

$$J_y = \text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$$

RELACIÓN ENTRE FLUJO OSMÓTICO Y SU FUERZA IMPULSORA

Experimentalmente, usando un dispositivo como el de la Fig. 2.23. se puede determinar que el flujo osmótico tiene una relación con el gradiente osmotico que se puede representar como:

Si colocamos las unidades de área y flujo habituales y la osmolaridad en Osm/cm³, el coeficiente de permeabilidad osmotica quedará expresado en:

$$J_v = P_{osm} \cdot A \cdot (\text{Osmolaridad}_1 - \text{Osmolaridad}_2)$$

$$P_{osm} = \frac{J_v}{A \cdot \text{Osmolaridad}} = \frac{\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}}{\text{cm}^2 \cdot \text{Osm} \cdot \text{cm}^{-3}} = \text{cm}^4 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Osm}^{-1}$$

En P_{osm} está incluido, como en los casos anteriores. el espesor de la membrana.

El concepto del coeficiente de permeabilidad osmótica puede ser más claramente entendido si en vez de medir el flujo de agua en cm³/s, se lo mide en moles de agua por segundo. En ese caso, el coeficiente de permeabilidad al agua, por gradiente osmótico, toma la denominación de P_{agua}.

Para ello:

$$P_{agua} = \frac{J_v}{V \cdot A \cdot \text{Osmolaridad}} = \frac{\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}}{(\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}) \cdot (\text{cm}^2) \cdot (\text{mol} \cdot \text{cm}^{-3})}$$

$$P_{agua} = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

Este coeficiente representa la velocidad con que pasan las moléculas de agua a través de de una membrana, a favor de un gradiente osmótico.

PRESION OSMOTICA

Veamos qué pasa si, como en el recipiente de la Fig. 2.24, cerramos con un pistón el compartimiento 1 y hacemos una presión P hacia abajo. Para un determinado valor de presión, el flujo osmótico, que debería ocurrir, con la diferencia de osmolaridad del ejemplo de la Fig. 2.23, de 2 hacia 1, no aparecerá ¿Qué quiere decir eso? Que, de alguna manera, la diferencia de concentración osmolar entre 1 y 2 estaba creando una diferencia de presion hidrostática, que podría movilizar agua entre 2 y 1 . Entonces, cuando por efecto de la presión P en el pistón, el flujo es:

$$J_v = 0 \text{ y } P, \text{ la Presión es ahora } P = \Pi = \text{PRESION OSMOTICA}$$

Donde:

R es la constante universal de los gases y cuyo valor es de 0,082 L.atm/ mol . ° K. = 82 cm3 . atm/ mol . ° K

T es la temperatura absoluta en °K (grados kelvin)

Osmolaridad es mol/ cm3 . v . g

FLUJO OSMÓTICO COMO FUNCIÓN DE LA PRESIÓN OSMÓTICA

El flujo de volumen que por efecto de un gradiente osmótico aparece a través de una membrana, se puede escribir como:

$$J_v = L_p \cdot A \cdot \Delta \Pi$$

donde reaparece el coeficiente L_p que usamos en filtración, ya que aquí estamos usando como fuerza impulsora una presión, la presión osmótica Π .

Entonces, hablando siempre en términos de presión osmótica:

$$J_v = L_p \cdot A \cdot R \cdot T \cdot \Delta \text{Osmolaridad}$$

y también

$$J_{\text{agua}} = \frac{J_v}{V} = \frac{L_p \cdot A \cdot R \cdot T \cdot \Delta \text{Osmolaridad}}{V}$$

De donde se puede deducir un coeficiente idéntico a aquél que llamamos coeficiente de permeabilidad al agua, P_{agua} , pero que aquí se llama **Pf** (por filtración)

$$P_f = \frac{L_p \cdot R \cdot T}{V} = \frac{J_{\text{agua}}}{A \cdot \Delta \text{Osmolaridad}} = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

Aunque pareciera innecesario dar dos nombres (P_{agua} y P_f) a dos coeficientes similares, debe mantenerse esta nomenclatura, ya que esta manera se puede saber cómo y usando qué expresión de la fuerza impulsora se obtuvo el coeficiente.

Como se ve, por dos caminos diferentes, la osmolaridad y la presión osmótica, hemos llegado a un mismo punto: la membrana opone, para el pasaje de un volumen a través de sus poros, una restricción, que se aprecia como la velocidad con que pasan las moléculas.

CONCENTRACIÓN OSMOLAL DEL PLASMA: TONICIDAD

El punto de congelación del plasma humano normal es en promedio $-0,54^{\circ}\text{C}$, el cual corresponde a una concentración osmolar de 290 mOsm/l. Esto no coincide con el cálculo teórico resultante de sumar los equivalentes de aniones y cationes, es decir, **300mOsm/l**. La explicación es que el plasma no es una solución verdadera y que las interacciones iónicas reducen el número de partículas libres.

El término **tonicidad** se usa para describir la π efectiva de una solución, comparada con la del plasma.

Las soluciones que tienen la misma π efectiva que el plasma son **isotónicas**, aquellas con mayor π efectiva son **hipertónicas**, y las de menor π efectiva son hipotónicas.

Todas las soluciones isosmóticas con el plasma (esto es, que tienen la misma π real o lo que es equivalente, el mismo descenso crioscópico que el plasma) también serían isotónicas si no fuera por el hecho de que algunos solutos difunden a través de las membranas o son metabolizados.

De modo que una solución salina (ClNa) de concentración 0,9% es isotónica porque no hay movimiento neto de las partículas osmóticamente activas de la solución hacia las células y las partículas no son metabolizadas.

El caso de la urea es diferente dado que difunde rápidamente al interior de las células, de modo tal que la presión osmótica efectiva cae cuando las células son suspendidas en una solución acuosa que inicialmente contenía 290 mOsm de urea por litro de solución.

Otro caso es el de la glucosa, ya que una solución al 5% de glucosa es isotónica, pero como la glucosa es metabolizada (rápidamente es fosforilada y destinada a glucólisis, vía de las pentosas o a glucogenogénesis) el efecto neto es el de una solución hipotónica.

Es conveniente destacar que los diversos componentes del plasma contribuyen con distinta incidencia a la osmolalidad total del mismo.

El Na^+ y sus aniones acompañantes (principalmente Cl^- y CO_3H^-) aportan 270 de los 290 mOsm/l del plasma.

La Osmolalidad del plasma se puede estimar usando la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolalidad} = 2 [\text{Na}^+] + 0,05 [\text{Glucosa}] + 0,33 [\text{Nitrógeno Ureico Sanguíneo}]$$

(mOsm/l) (mEq/l) (mg%ml) (mg%ml)

La hiperosmolalidad puede causar estado de coma (coma hiperosmolar) y muerte.

MEMBRANAS PERMEABLES, SEMIPERMEABLES E IMPERMEABLES: COEFICIENTE DE REFLEXIÓN σ DE STAVERMAN

Al comenzar a hablar de **osmosis** se estableció que se trataba de un fenómeno que ocurría cuando se colocaban dos soluciones, de distinta concentración, separadas por una membrana permeable al agua e impermeable al soluto. Esta condición la colocaríamos dentro lo que, clásicamente, se define como una membrana **semipermeable**.

Sin embargo, es difícil encontrar una membrana que sea permeable al agua e impermeable a todos los solutos. Puede que sea impermeable al cloruro y al sodio, pero, ¿qué pasaría si la diferencia de osmolaridad la creamos con urea, por ejemplo? Si la membrana es tan permable al agua como a la urea, pues simplemente no tendríamos oportunidad o tiempo de ver el flujo osmótico, ya que rápidamente se disiparía el gradiente de concentración de urea. Se diría que la membrana es permeable.

Podríamos, si seguimos con este razonamiento, hacer hasta el infinito, toda una gradación de membranas. Lo cierto es que la ecuación:

$$\Pi = R \cdot T \cdot \text{Osmolaridad}$$



sólo es válida para una membrana en los que los solutos son impermeables. Si hay alguna permeabilidad al soluto, por mínima que ésta sea, se encontrará un valor de presión osmótica menor al que calculamos por esta ecuación.

Podemos intentar corregir esta desviación con respecto a lo esperado, introduciendo un coeficiente:

$$\Pi_{ef} = R \cdot T \cdot \sigma \cdot \text{Osmolaridad}$$

donde σ es conocido como coeficiente de reflexión o de Staverman y Π_{ef} es la presión osmótica efectiva

¿Por qué de "reflexión"? Porque este coeficiente está en relación con la fracción de las moléculas del soluto que, en su movimiento dentro de un compartimento (Fig. 2.25), chocan contra la membrana, no la atraviesan y se reflejan hacia el mismo compartimento.

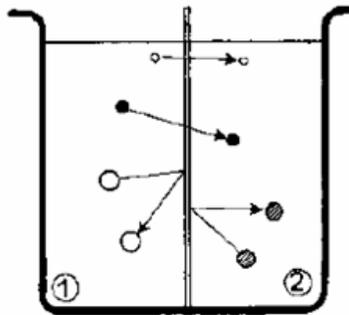


FIG. 2.25 EL COEFICIENTE DE STAVERMAN ESTABLECE SI LAS MOLECULAS SE REFLEJAN O NO EN LA MEMBRANA. LAS IMPERMEABLES TENDRAN UN COEFICIENTE DE 1 Y LAS TOTALMENTE PERMEABLES DE 0

Si la reflexión es total, la membrana es impermeable a ese soluto y σ vale 1. Si la membrana es totalmente permeable a ese soluto y σ vale 0. La consecuencia directa de una coeficiente de reflexión que tenga un valor inferior a $\sigma = 1$ será una disminución de la presión osmótica efectiva, por lo σ se puede calcular como:

$$\sigma = \frac{\Pi_{real}}{\Pi_{calculada}}$$

donde: P real es la presión osmótica que se mide, que se determina prácticamente en una determinada membrana; y P calculada es la presión osmótica que se estima por la ecuación de van't Hoff.

Por la extensión, se puede definir s como:

$$\sigma = \frac{\text{OSMOLARIDAD}_{\text{real}}}{\text{OSMOLARIDAD}_{\text{calculada}}}$$

En la medida en que la presión y la osmolaridad se ven afectados por este coeficiente, el flujo osmótico también lo estará. Entonces, el flujo de volumen por gradiente osmótico, puede ser determinado por:

$$J_v = P_{\text{osm}} \cdot A \cdot \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta \text{Osmolaridad}$$

SOLUCIONES ISOTÓNICAS E ISOOSMÓTICAS.

Una solución será isotónica cuando una célula, sumergida en ella, no cambie su volumen. Eso se debe a que no ha habido un flujo neto de agua desde adentro hacia afuera o desde afuera hacia adentro de la célula. Esto quiere decir que la presión osmótica efectiva es la misma adentro que afuera. De allí el nombre de **isotónica**: de igual presión. Para las membranas impermeables a los solutos, con un coeficiente de reflexión de $\sigma = 1$, es fácil demostrar que las soluciones isotónicas tienen la misma osmolaridad que el interior celular: son iso-osmóticas con respecto él. **Para las membranas que presentan, para uno o más solutos, un coeficiente de reflexión menor a 1, la solución podrá ser iso-osmótica pero no isotónica.**

En Medicina es muy común usar soluciones isotónicas en los casos de intervenciones quirúrgicas, quemaduras, diarreas, vómitos repetidos, etc. para corregir las alteraciones del balance hidroelectrolítico. La solución de NaCl al 0,9%, la de Dextrosa al 5%, tienen una osmolaridad cercana a la del plasma humano y por, ello, son iso-osmóticas. También son isotónicas ya que no producen, al ser inyectadas por vía endovenosa, cambios notables en el volumen de los glóbulos rojos u otras células.

Un caso diferente sería el de una solución iso-osmótica de urea. Como su peso molecular es de 60 g/mol, para preparar una solución de urea de 300 mOsm/L se deben pesar 16 g de urea y disolverlos para formar 1 litro de solución. Si se mide el descenso crioscópico de esta solución, en un osmómetro, se encontrará que es de $-0,539 \text{ }^\circ\text{C}$, lo que confirma que es una solución iso-osmótica con respecto al plasma humano. Sin embargo, si se toman glóbulos rojos y se los coloca en esta solución, hay un aumento rápido del volumen globular, llegando a la ruptura de la membrana.

La explicación de este fenómeno es bastante sencilla: el coeficiente de reflexión de la urea en los eritrocitos es de alrededor de $\sigma = 0,20$. Por lo tanto, si bien la osmolaridad calculada es 300 mOsm/L, la osmolaridad real es de tan sólo 60 mOsm/L y el agua tiende a entrar en los glóbulos. En este caso podemos decir que la solución de urea de 16 g/L es iso-osmótica, pero no isotónica.

En Medicina se usan, por lo general, soluciones para inyectar por vía endovenosa que están constituidas, en su mayor parte, por glucosa y NaCl. Como ambos generan partículas con un coeficiente reflexión, en las membranas celulares, de $\sigma = 1$, o muy cercano a él, se puede aceptar el uso, en la jerga médica, de isotónico como sinónimo de iso-osmótico. Sin embargo, como se vio, esto no siempre es válido y se debe estar muy alerta. Las sales de KCl, CaCl_2 , etc., se usan casi siempre en concentraciones bajas, de modo que influyen poco en la osmolaridad total de la solución, pero su σ puede ser menor de 1.

FLUJO DE SOLUTO POR ARRASTRE

El flujo osmótico es, como se dijo, un flujo viscoso a través de poros. Ahora bien: ¿qué tamaño, qué radio, tienen esos poros? La pregunta es muy importante, ya que de ello dependerá qué es lo que pasa a través de esos poros. Imaginemos el poro o canal de un capilar. Su radio es de alrededor de 70 Å (7 nm) y por él pasa agua, Na⁺, glucosa, etc. pero no proteínas y glóbulos. ¿Qué sustancias, en consecuencia son capaces de ejercer una presión osmótica efectiva entre intravascular y el intersticial? Obviamente, solo las proteínas plasmáticas, lo que determinaría un movimiento de agua hacia el intravascular.

Esto ocurre, realmente, en el extremo venoso de los capilares donde la presión hidrostática capilar es muy baja. El líquido que pasa por esos poros estará formado por agua y por todos los solutos permeables. En el extremo arterial, la presión hidrostática capilar es más alta, el agua y los solutos permeables pasan al intersticio por filtración. Este ejemplo nos permite escribir una ecuación para el flujo a través de un canal:

$$J_{\text{volumen}} = J_{\text{agua}} \cdot \bar{V}_{\text{agua}} + J_{\text{solute}} \cdot \bar{V}_{\text{solute}}$$

Donde J_{solute} es el flujo de soluto que está acompañando al agua (J_{agua}) en su pasaje por el poro y \bar{V} es el volumen molar parcial del agua. ¿Qué pasa si, por alguna razón, aumenta el flujo de volumen? Aumentará el flujo de agua y también el flujo de soluto. Se dice, entonces, que el soluto ha sido arrastrado por el agua. Habrá un aumento del flujo de solutos debido al movimiento del solvente, que se conoce con el nombre de flujo por arrastre (en inglés: solvent drag).

Pongamos ahora, como contraparte, un poro de 2 Å. Por él pasará solamente el agua, que tiene un radio de 1,5 Å. Las otras partículas, por su radio o por su carga, no pasan por ese poro. Como se comprenderá, el flujo de soluto por arrastre será tanto mayor cuanto menor sea el coeficiente de reflexión. En una membrana de poros pequeños se "reflejan" más partículas que en una membrana de poros grandes.