

GACETA MEDICA DE MEXICO

ORGANO DE LA ACADEMIA N. DE MEDICINA

Registrado como artículo de 2a. clase en la Administración de Correos
de México, D. F., con fecha 21 de marzo de 1939

TOMO LXXV

AGOSTO DE 1945

NUM. 4

TRABAJOS ACADEMICOS

Las nuevas pruebas de la función renal *

Por el Dr. GUSTAVO ARGIL,
académico de número.

Se debe a Sir William Osler un pensamiento de firmes resultados expresado en estas palabras: "Por el método histórico solo, muchos problemas pueden ser abordados en medicina provechosamente".

Así, las primeras observaciones anatómicas del riñón, ejecutadas sobre todo por anatomistas italianos del siglo XVII, habían señalado el aspecto que dicha glándula presenta al corte con las clásicas zonas: cortical y medular y de igual manera, los cálices, la pelvicilla y las demás formaciones que constituyen el hilio, insiendiendo solamente en detalles de forma, tamaño y color.

Corresponde al anatomista florentino Bellini, el mérito de haber iniciado el conocimiento científico de las estructuras anatómicas del riñón, al demostrar en el año de 1662 que las estriaciones que aparecen a la vista cuando el riñón es seccionado, no están formadas por fibrillas como hasta entonces se había creído sino por tubos minúsculos, los cuales, en justicia, recibieron su nombre. Malpighi, cuatro años después, en 1666, descubrió en la cor-

* Trabajo reglamentario de turno leído en la sesión del 4 de abril de 1945.

teza renal, al lado de los tubos de Bellini un puntilleo fino, constituido por innumerables esferitas, donde iban a terminar su recorrido las arteriolas más pequeñas. Y por deducciones puramente imaginativas supuso que sus corpúsculos, los corpúsculos de Malpighi, eran glándulas encargadas de formar la orina; y aunque no pudo demostrar conexión entre éstos y los tubos estaba convenido de que la orina allí formada era conducida por los tubos hasta la pelvis del riñón.

Más de cien años tardaron en propagarse y fortalecerse estas ideas que culminaron con los escritos de Schumlansky en 1782, quien al lograr condensar sus conocimientos en un cuerpo de doctrina, sirvió también de blanco a los contradictores.

Johannes Müller y su contemporáneo E. H. Weber, decepcionados por no haber logrado encontrar la continuidad entre corpúsculos y tubos supuesta por Malpighi, negaron rudamente todas las afirmaciones de Schumlansky, uno en latín (1830) y otro en alemán (1834).

No fué sino hasta nueve años más tarde, cuando un joven investigador inglés William Bowman, demostró en 1842 que las ideas de Malpighi eran correctas a ese respecto.

Su método de investigación consistió en inyectar por la arteria renal de riñones aislados, especialmente humanos, con soluciones de acetato de plomo y bicromato de potasio, obteniendo preparaciones donde se distinguía claramente la arteriola del corpúsculo penetrando en él y resolviéndose en una red intrincada que constituye el ovillo o glomérulo; y una membrana capsular que recibió el nombre de Bowman.

Por un accidente, afortunado para la ciencia, la fuerza de la inyección rompió muchos de los capilares del glomérulo y entonces el líquido se derramó por el espacio intracapsular y se corrió hasta el lumen de los túbuli.

La demostración de la continuidad anatómica entre glomérulo y tubo renal y de que ambos elementos constituyen una sola unidad, el nefrón, siendo el corpúsculo de Malpighi la verdadera extremidad ensanchada del tubo renal, constituye el primer paso en firme en el estudio de la función renal.

Estudios posteriores, no sólo de la forma, sino principalmente de las estructuras, enseñaron que las cosas no eran tan sencillas

como Bowman las había imaginado y que los capilares resultantes de la división y subdivisión de la arteriola aferente del glomérulo no estaban desnudos, es decir constituidos por la simple pared vascular, sino que por el contrario una delgada membrana los envuelve, como "un dedo de guante al dedo" sin perder la continuidad y constituyendo una membrana basal que sirve de sostén a dicho endotelio glomerular y queda revestida exteriormente por una cubierta de células epiteliales. La membrana glomerular comprende entonces un endotelio, una capa de tejido conectivo y un epitelio.

La membrana glomerular se dobla al nivel del polo vascular, lugar por donde entra la arteriola aferente y sale la eferente, para convertirse en membrana capsular, la cual está formada por células planas en casi toda su extensión, menos al llegar al punto inicial del tubo renal con el cual se continúa y donde las células del epitelio se vuelven cuboidales.

El corpúsculo de Malpighi mide 200 micras de diámetro. La superficie total de los capilares glomerulares de los dos riñones cerca de metro y medio cuadrado.

El tubo renal consta de sus porciones conocidas: cuello en conexión con el glomérulo; tubo contorneado próximo, asa descendente de Henle, segmento delgado, asa ascendente de Henle, tubo contorneado distante y tubo recto que desemboca en los colectores. La superficie de todos los tubos renales representa un área de un metro cuadrado, aproximadamente, siendo los tubos contorneados de 15 mm. de largo y 45 micras de diámetro.

Las células del epitelio de los tubos difieren en su forma y caracteres en los diversos segmentos (indicio de las diferentes funciones que desempeñan); en el tubo próximo son altas y tienen la superficie que ve a la luz del tubo cubierta de vellosidades que recuerdan a Cowdry el aspecto de las vellosidades intestinales y por ende las propiedades de absorción; en el tubo distante son también altas pero sin vellosidades; son por último aplanadas en el segmento delgado.

A pesar de su aparente complejidad estructural el riñón no es sino un conjunto de estos elementos, calculándose que el riñón humano contiene aproximadamente un millón de nefrones. (Fig. 1).

Llama la atención desde luego la distribución de sangre en

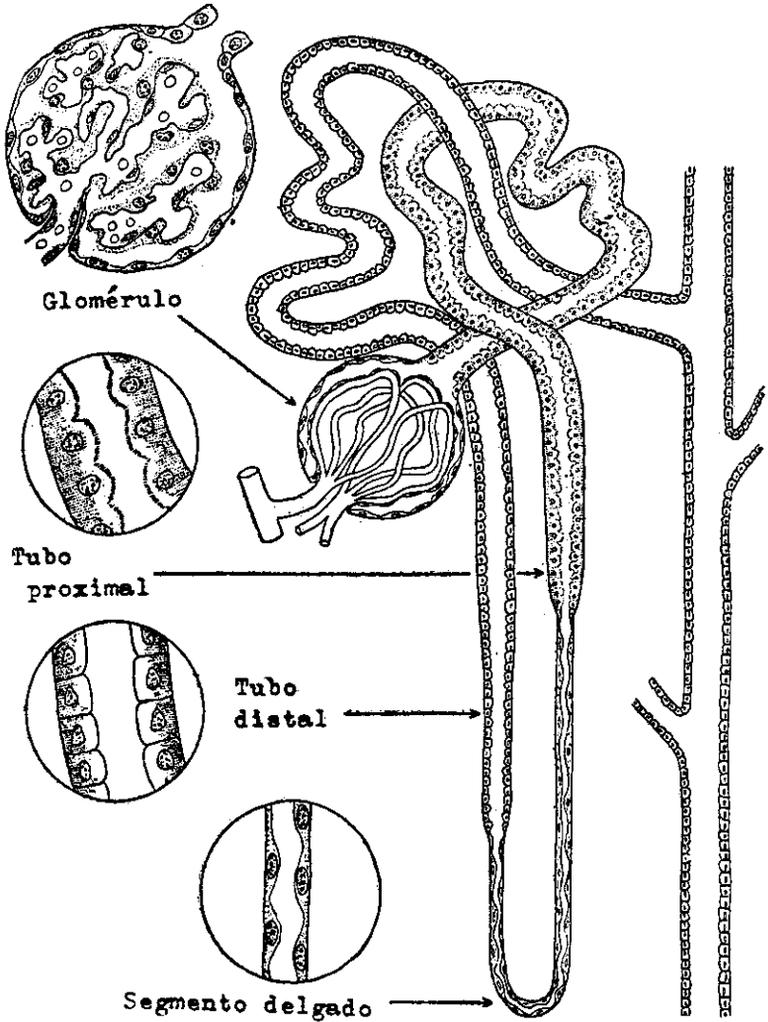


FIGURE I

FIGURA 1.—Diagrama que muestra los detalles típicos del riñón humano.
(Según Homer W. Smith).

el riñón, tanto por la extensión de la red capilar cuanto por la cantidad de sangre y la velocidad con que pasa. Se calcula que en un minuto pasa una cantidad 5 ó 6 veces mayor que el peso del órgano y que toda la sangre del cuerpo atraviesa la arteria renal en 3 ó 4 minutos.

De ahí los recuerdos de Homer Smith, el insigne Profesor de Fisiología de la Universidad de Nueva York, respecto a las concepciones de Claudio Bernard: el hombre no vive del medio externo en que se mueve y agita, como no vive el pez del agua, ni como el reptil de la tierra, lo mismo en las tierras tropicales o desérticas, donde el calor provoca sudores y el agua escasea, que en los individuos que beben con exceso, el "medio interno" apenas si modifica su composición que permanece casi invariable dentro de límites muy estrechos; y es precisamente en este medio interno donde viven todos los órganos del cuerpo, de donde toman sus elementos necesarios o nutritivos y en donde vierten todos sus productos catabólicos o excrementicios.

No se comprende el gran papel regulador de la composición del medio interno, desempeñado por el riñón, sin estas características anatómicas.

Basado en los hallazgos anatómicos Bowman concibió el mecanismo de la función renal en la siguiente forma: "Dada la superficie, su estructura interna y la naturaleza de la red vascular la membrana del tubo urinífero corresponde a la que forma la superficie secretante de otras glándulas. Por lo tanto, parece cierto que a esta parte corresponde de modo especial tomar de la sangre las sustancias principales que se encuentran en la orina".

Y respecto del corpúsculo de Malpighi dijo: "¿no parece maravilloso un aparato colocado en la extremidad de cada tubo urinífero si no es para proporcionar el agua que ayude a separar y disolver los productos de la orina en el epitelio del tubo?"

Así las cosas, sorprende profundamente que Carl Ludwig en Marburgo, apenas convencido de la exactitud de los hallazgos de Bowman, al repetir sus experiencias haya lanzado una hipótesis basada en una interpretación totalmente diferente, dos años más tarde, esto es en 1844.

La vasta red vascular del glomérulo conectada por una parte y mediante la arteria renal que es gruesa y corta con la aorta

abdominal, tiene asegurados un volumen y una presión de sangre suficientes para hacer pasar a través de sus delgadas membranas un filtrado en el que van el agua y todas las sustancias disueltas del plasma, con la excepción natural de los elementos figurados de la sangre y los coloides que no pueden atravesar las membranas semipermeables, entre ellos las proteínas, las grasas y algunos minerales combinados.

El volumen de filtrado glomerular es tan grande, que alcanza el centenar de litros en 24 horas y contiene todos los elementos que deberán figurar en la composición de la orina. A su paso por el tubo renal, las células que constituyen el epitelio se encuentran sometidas a dos influencias y se establece una corriente endosmótica que va del interior del lumen del tubo hacia las arteriolas que envuelven al nefrón. Entonces la mayor parte del filtrado regresa a la sangre. La parte no reabsorbida, es la orina que pasará a la vejiga para ser excretada.

A través de los años transcurridos resulta admirable que, en ese tiempo y tan sólo con un intervalo de dos años, se hayan producido tan atrevidas teorías que han sido la base desde entonces de todas las discusiones y todos los trabajos encaminados a definir la verdad de una o de otra, máxime si se tiene en cuenta que fueron el resultado de concepciones imaginativas derivadas de las estructuras del nefrón y ninguna de las dos disponía de fundamentos experimentales.

Por un lado, el mecanismo de la función renal a base de los fenómenos glandulares: la secreción de Bowman y por otro el mecanismo de filtración-reabsorción de Ludwig.

Los siguientes treinta años se caracterizan por el aporte continuo de elementos de juicio para probar la concepción de Ludwig y efectivamente todas las condiciones experimentales bajo las cuales descenden la presión de la sangre o el caudal de la misma en el riñón, ocasionan disminución o supresión de la orina, y todos los aumentos de presión o de rendimiento sanguíneo aumentan la orina.

Todo parecía favorable a la teoría de Ludwig cuando en 1874, Heindenhein, Profesor de Breslau, hizo acopio de las objeciones opuestas y agregó sus propios hechos experimentales para combatir y destruir ese punto de vista.

En primer lugar, consideróse antieconómico y por consiguiente contrario a la naturaleza de los fenómenos vitales, el derroche de energía que parece representar el paso de 70 litros de filtrado sanguíneo por los glomérulos, para en seguida hacer regresar a la sangre 68 litros de ese mismo filtrado más o menos modificado.

La idea de Ludwig de que el filtrado glomerular reduce su volumen en los túbulos por un proceso de simple difusión, resulta rotundamente inaceptable al recordar que la presión osmótica de la orina es siempre mayor que la de la sangre. La operación sólo se concibe como un proceso de reabsorción selectiva llevado a cabo por las células del tubo.

Las experiencias de Heindenhain son muy conocidas y se consideran clásicas. Consisten en la inyección de índigo carmín al conejo y su sacrificio inmediato, para extraer el riñón durante el proceso secretorio: el colorante se encuentra en las células de los tubos y en la luz de éstos; pero no en los glomérulos. Si se repite la experiencia en el conejo seccionado de la médula espinal, lo que ocasiona una baja tan considerable de la presión arterial que anula la excreción de orina, el colorante vuelve a encontrarse sólo en las células de los tubos y en la luz de los mismos.

Aparecieron tan evidentes las pruebas de Heindenhain, que hacia 1883 la teoría de Ludwig fué abandonada en el mundo científico y se reinstaló la teoría secretoria con el nombre unido de Bowman-Heindenhain.

Y así llegamos al principio de este siglo con todos los médicos creyendo que el riñón es una glándula cuya función consiste en secretar orina.

Una controversia llena de confusiones y obscuridades tiene lugar durante el principio de este siglo, en tanto que otros investigadores aportan nuevas luces y abren horizontes distintos.

Ya Starling dedicaba su atención al estudio de los fenómenos osmóticos, especialmente con la intervención de sustancias coloides, llegando a conclusiones trascendentes en factores tales como la presión de imbibición y presión de filtración. A ello se agregó el conocimiento del equilibrio de Donnan.

El punto crioscópico de la sangre y de la orina es objeto de un dilatado estudio del Profesor húngaro Koranyi y sus discípulos de Budapest.

Strauss en Viena y Widál en París, aplican a la clínica provechosamente las ideas circulantes acerca de la influencia de las sales, el agua y las proteínas en la génesis del edema renal y su terapéutica por medios físico-químicos.

Todas estas ideas van formando un concepto bastante claro de las funciones de dilución y de concentración del riñón, como puntos extremos de su máxima actividad fisiológica, colocándose anatómicamente los órganos encargados de ellas en el glomérulo por una parte y en el túbulo por otra.

Un libro insigne de Cushny resume los conocimientos de la época en 1917, en el que después de un análisis magistral de los hechos experimentales y las diversas opiniones se revive el mecanismo de la filtración-reabsorción expuesta con el nombre de "moderna teoría" de la formación de la orina de Cushny.

Pasa por alto este autor el método fisiológico estricto que pide primero la exposición escueta de los hechos para después interpretarlos y formar un cuerpo de doctrina, aduciendo que en el estado entonces actual del conocimiento un mismo hecho podía ser interpretado a su manera por los profesantes de una u otra teoría del mecanismo de la función renal. Y prefiere entonces exponer primero la doctrina, apoyándola paso a paso en los hechos averiguados y las experiencias conocidas.

Partiendo de que en el glomérulo se produce un filtrado del plasma sanguíneo exento de proteínas, se acepta que es el resultado de fuerzas físicas solas, ya que en las estructuras mismas del glomérulo no se encuentran más que membranas de histología muy simple y ningún aparato celular u orgánico capaz de desempeñar funciones más complicadas. Las fuerzas que intervienen en esta filtración quedan determinadas por la presión sanguínea en el capilar glomerular, cuyo valor mínimo es de 75 mm., y a la cual se opone la presión oncótica o de atracción del agua de las proteínas del plasma, cuyo valor es de 45 y la presión de la membrana capsular de Bowman, cuyo valor es de 10 mm.; la presión de filtración es de 20 mm. (Fig. 2).

En el agua del filtrado van toda clase de sustancias disueltas, unas excrementicias y otras que son útiles al organismo, y deben regresar a la corriente sanguínea.

Según Cushny esta reabsorción es también indiscriminatoria,

consistiendo la función de las células del tubo renal en absorber un líquido ideal desde el punto de vista de la composición del plasma, algo así como una solución perfecta de Locke-Ringer, en la cual están en las debidas proporciones el agua, los cloruros, fosfatos, sulfatos, la glucosa, etc. Todo lo que no sirva o se aparte de esta composición ideal quedará en la luz del tubo renal, para continuar su camino hacia el uréter y la vejiga y ser expulsado más tarde.

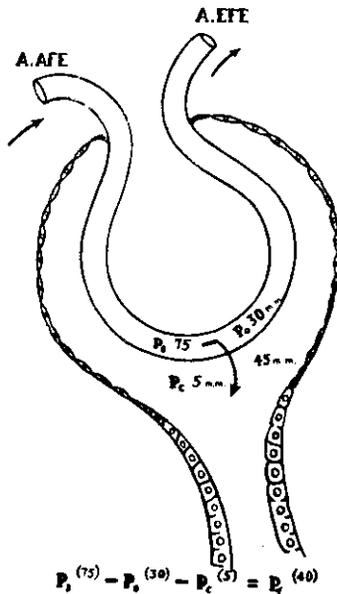


FIGURA 2.—Factores que intervienen en la producción del filtrado glomerular: A. Afe., arteriola aferente; A. Efe., arteriola eferente; Ps., presión sanguínea; Po., presión osmótica; Pc., presión capsular; Pf., presión de filtración.

Como Cushny niega toda función de secreción, y al lado de sustancias que estando en la orina en cantidades notables, apenas si se encuentran en la sangre, lo que indica que no son reabsorbidas, hay otras que sólo a partir de cierto nivel sanguíneo empiezan a figurar en la orina, y por lo tanto son reabsorbidas casi completamente; invoca para explicar las cosas, la teoría de los umbrales.

Encastillado cada quien en su punto de vista, el tema parecía

irresoluble mientras todas las argumentaciones siguieran haciéndose alrededor de los factores sangre y orina.

No se había tocado el mecanismo íntimo de la función, porque era imposible. Sin embargo, lo imposible fué llevado a cabo por Alfredo N. Richards, Profesor de Farmacología en la Universidad de Pensilvania, y sus colaboradores y discípulos. Los trabajos de Richards, que se han prolongado por más de veinte años, fueron iniciados en 1915, cobrando ímpetus decisivos en 1924, con la obtención directa del filtrado glomerular mediante una micropipeta especial.

Los primeros trabajos de Richards y Drinker acerca de la acción de la cafeína y la adrenalina sobre el riñón aislado del conejo, colocando en un líquido de perfusión el sistema corazón pulmón-riñón, fueron aparentemente contradictorios con respecto a la acción de la presión sanguínea y el volumen de sangre en el riñón y sus efectos sobre la formación de la orina.

El aumento de la presión arterial aumenta la orina, pero también hace mejorar la nutrición y oxigenación del riñón, factores glandulares según Heindenhain. La presión venosa detiene la producción del filtrado, pero también perturba la oxigenación renal. Sin cambio de presiones pero aumentando el volumen de sangre circulante aumenta la producción de orina.

Estas experiencias indecisas entre las ideas de Heindenhain y las de Ludwig, decidieron a Richards en 1924 a que en colaboración con C. F. Schmidt, utilizara el riñón de la rana, confiados en la simplicidad del nefrón de este animal y en que ofrecería la suficiente traslucidez para ser observado directamente al microscopio y medir sus vasos glomerulares, en diferentes momentos. (Figs. 3 y 4).

Vieron así que el número de glomérulos funcionantes y las asas capilares de cada glomérulo son factores variables. Durante la vasoconstricción renal el número de glomérulos activos disminuye, en tanto que bajo la influencia de sustancias diuréticas mayor número de glomérulos entran en actividad. Parece desde entonces evidente que si los glomérulos son filtros, el organismo posee medios de aumentar o disminuir el campo filtrante. Un mecanismo propiamente intraglomerular, además de las arteriolas eferentes cuyo calibre varía y de la arteria renal cuya circulación depende de la

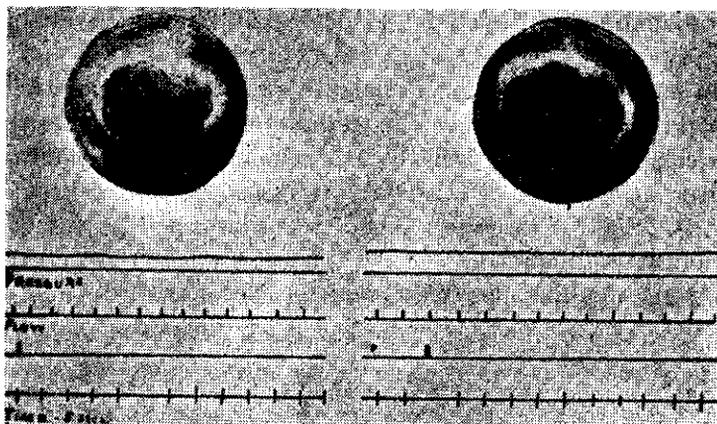


FIGURA 3.—Observación directa del glomérulo de la rana al microscopio.
(Según Alfredo N. Richards. 1924).

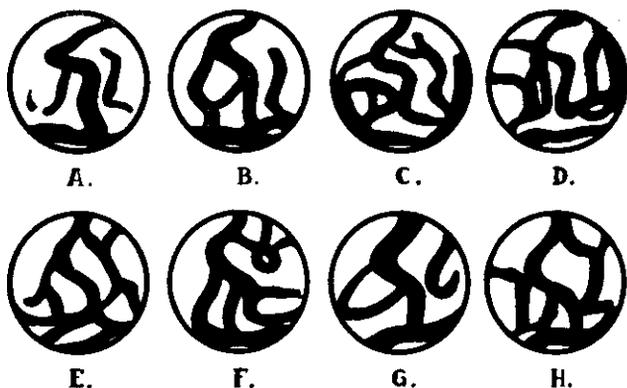


FIGURA 4.—Variaciones en el trayecto capilar dentro de un simple glomérulo. a) cinco minutos antes de una inyección intravenosa de 0.1 c.c. de glucosa al 10%: corriente sanguínea muy lenta. b) 10 minutos después de la glucosa: corriente sanguínea todavía lenta. c) y d), 25 y 30 minutos después de la glucosa: corriente sanguínea más rápida y células menos empaquetadas. e), 45 minutos después de la glucosa: corriente sanguínea, células densamente apretadas. f), 9 minutos después de inyección intravenosa de 0.5 c.c. de NaCl al 0.7 por ciento: corriente sanguínea más rápida y células menos densas. g), inmediatamente después de inyección de 0.1 c.c. de adrenalina 1/100,000: corriente sanguínea muy lenta. h) 5 minutos después de g.: corriente sanguínea rápida. (Según Richards y Schmidt).

aorta abdominal, influyen en la actividad fisiológica del glomérulo.

Un paso definitivo hacia adelante se dió con la extracción directa del líquido glomerular y su estudio microfísico y microquímico. En colaboración con J. T. Wearn se construyó una micropipeta de cuarzo insertada y cementada en un tubo de cristal provisto de una llave. (Fig. 5). La pipeta termina en punta afilada y tiene de 7 a 12 micras de diámetro. Con la ayuda de un dispositivo microscópico y un manipulador mecánico, se hace penetrar la pipeta a

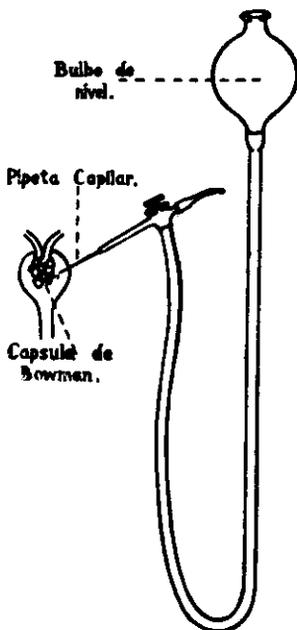


FIGURA 5.—Micropipeta de Wearn y Richards.

través de la cápsula de Bowman sin tocar los capilares glomerulares. Un bulbo de nivel ejerce en el momento deseado una presión negativa y el líquido glomerular es extraído para su análisis. Las cantidades extraídas son habitualmente de 1 mm. cúbico por hora o menos. En un caso la cantidad llegó a 4 mm. cúbicos.

Mezclando con reactivos apropiados se pudo demostrar primero nefelométricamente, y después colorimétricamente y con el potenciómetro, su pH semejante al de la sangre, la ausencia de proteínas,

la existencia de cloro, de sodio, de potasio, de glucosa, de urea, en una palabra, de la mayor parte de las sustancias difusibles del plasma sanguíneo. (Fig. 6).

Quedaba así demostrado el concepto de Ludwig respecto a la producción en el glomérulo de un filtrado cuya composición es igual a la de la sangre, excepto los elementos figurados y las proteínas.

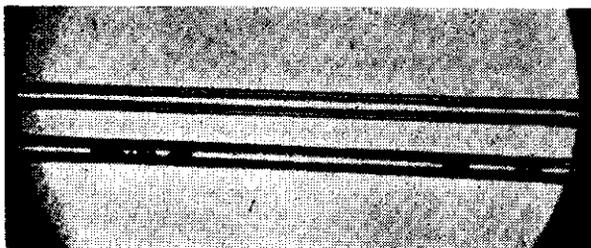


FIGURA 6.—Microanálisis de la glucosa en el filtrado glomerular. (Según A. N. Richards).

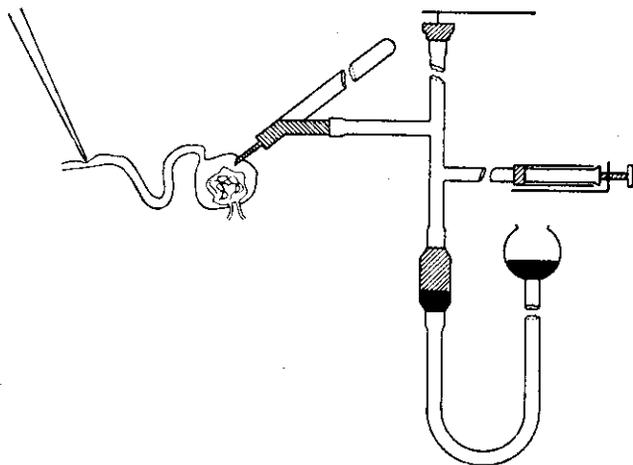


FIGURA 7.—Dispositivo de J. M. Hayman, para la medición de la presión del capilar glomerular en la rana y el necturus. (1927).

J. M. Hayman, colaborador de Richards, logró en 1927 construir un aparato especial destinado a medir la presión del capilar glomerular en la rana y el necturus, con los resultados anteriormente mencionados. (Fig. 7).

Los mismos métodos empleados en la colección de la orina glomerular fueron entonces adaptados para obtener líquido de los túbuli a diferentes niveles, por Richards y Walker en 1936, cerrándose el lumen del tubo en el lado inferior mediante la inyección de un glóbulo de mercurio o de aceite mineral. (Fig. 8).

En cada experimento la composición del líquido tubular colectado se comparó con la del plasma sanguíneo del mismo animal.

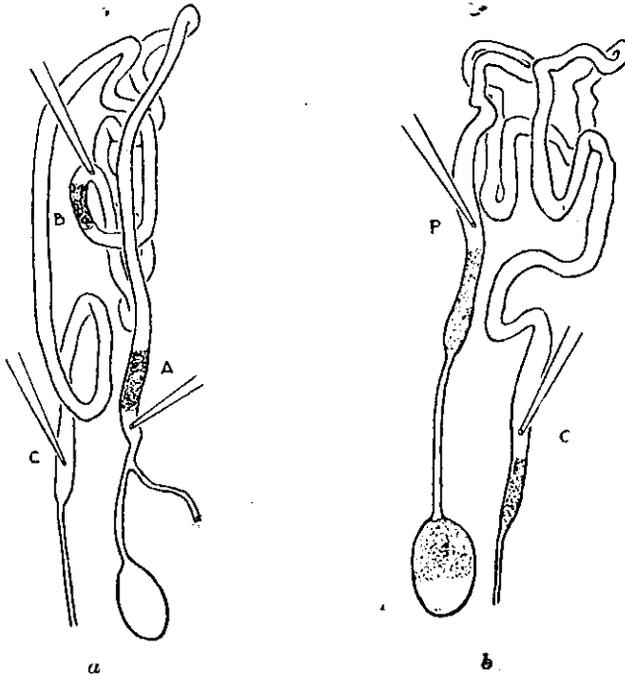


FIGURA 8.—Obtención del líquido tubular, para su análisis a diferentes niveles. (Según Richards y Walker, 1936).

Probada con anterioridad la identidad de la orina glomerular y el filtrado del plasma, permitieron considerarse los análisis del plasma como representativos de la orina glomerular con la cual el líquido tubular se elabora.

Se encontró así que el cloro se absorbe en el segmento distal, que allí mismo la orina se vuelve ácida; que la glucosa empieza a disminuir rápidamente apenas llega al segmento proximal, aunque todo el tubo es capaz de reabsorberla. Que la floridzina tiene

un efecto inhibitor sobre el epitelio del tubo para reabsorber la glucosa y a ello se debe la glicosuria conocida desde Claudio Bernard.

Que el agua es absorbida de uno a dos quintos de su volumen en el tubo proximal y de dos a cuatro quintos en el segmento distal, dando por resultado una concentración de los metabolitos contenidos en el líquido tubular a medida que progresan en su recorrido, que empieza en el segmento proximal, sigue por el asa de Henle con su segmento delgado y finalmente llega al segmento distal. Las partes más activas son los extremos contorneados proximal y distal.

Sin embargo, el comportamiento de la urea hizo sospechar que el mecanismo filtración-reabsorción defendido tan ardientemente por Cushny como exclusivo de la función renal, era incapaz de explicar algunas particularidades, ni aún invocando una reabsorción acuosa irregular y el equilibrio de Gibbs-Donnan.

En efecto, la urea que en el líquido glomerular se encuentra en igual proporción que en la sangre, pronto alcanza una concentración hasta 70 y más veces. No la explica la reabsorción acuosa, pues ésta daría una concentración semejante para otros metabolitos de la orina, ni la separación de los coloides del plasma que impondrían un equilibrio de Gibbs-Donnan.

Los colorantes inyectados como el índigo carmín, el rojo neutro y la sulfofenoltaleína, aunque se han visto pasar de la sangre al líquido glomerular, su filtración parece débil y tardía, en tanto que al recorrer el tubo renal, el líquido que era pálido se ve aumentar en intensidad de color rápidamente, como lo anotaron Richards y Barnwell en 1927.

La tarea consistía entonces en decidir si la excreción de las sustancias excrementicias o extrañas al organismo, era el resultado de una incapacidad del epitelio tubular para reabsorberlas o si, por el contrario, el tubo las secreta activamente o si se suman las dos cosas: débil reabsorción y secreción.

El estudio comparativo de la urea, la creatinina, la glucosa y el fósforo inorgánico, tanto en la rana como en el *necturus*, muestran marcadas divergencias en las curvas de concentración, siendo tan altas la de la urea y la creatinina que sólo se explican por la excreción de ellas en los segmentos contorneados.

Las sustancias extrañas como el yodo del uroselectán, llama-

das en Estados Unidos diodrast, hippuran, etc., son también en parte excretadas por el tubo renal, en el conejo y en el perro, según lo han demostrado Elsom, Bott y Shields.

Sin embargo, la demostración más concluyente de la excreción se debe a Marshall y Grafflin, por el estudio de los peces aglomer-

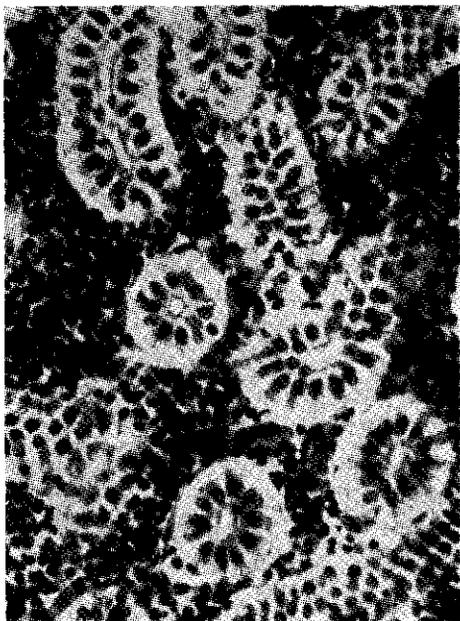


FIGURA 9.—Riñón aglomerular del pez sapo. OPSANUS TAU. Los tubos aglomerulares, que constan solamente del segmento proximal, se encuentran separados entre sí por tejido linfoide. La naturaleza cuboidal de las células, que es en términos generales uniforme en toda la extensión del túbulo, debe hacerse notar como contraindicando un proceso de filtración, tal y como ocurre en el ovillo del riñón glomerular. (Según Homer W. Smith).

culares. (Fig. 9). Estos peces teleosteos tienen un riñón desprovisto de glomérulo, y su tubo renal está formado por células con bordes en cepillo; es capaz de eliminar casi todas las sustancias que se encuentran en la orina, agua, creatina, creatinina, urea, ácido úrico, magnésico, sulfato, potasio y cloro; y entre las sus-

tancias extrañas, **yoduros, nitratos, hiposulfitos, sulfocianuros** y los colorantes **índigo carmín, rojo neutro y sulfofenoltaleína.**

En cambio, no excretan otras sustancias como la glucosa, el ferrocianuro, y el cianol, que fácilmente son excretados por otros animales que tienen riñones con glomérulos.

La administración de floridzina en el pez-sapo, el pez-ganso, el caballito de mar, el pez-oca y otros teleosteos, no es capaz de hacer salir la glucosa por el tubo renal de los peces aglomerulares.

Investigaciones posteriores demostraron que otros hidratos de carbono, como la xylosa, la sacarosa y la inulina que se eliminan por los riñones con glomérulo, no aparecen en la orina de los peces aglomerulares.

Estos datos han sido aprovechados para las pruebas que intentan medir el volumen del filtrado glomerular.

En resumen, todos los estudios llevados a cabo hasta la fecha, comprueban que la formación de la orina es el resultado: 1o., de una filtración en el glomérulo; 2o., de una reabsorción en el tubo renal, y 3o., de una excreción activa en el tubo renal. A esto debe agregarse las funciones no secretorias: formación de amoníaco, de ácido hipúrico, beta-oxidación, de las cuales me he ocupado en un trabajo anterior y que son llevadas a cabo por el epitelio tubular.

Era natural pensar que bajo el influjo de tan brillante trabajo experimental las conocidas pruebas clínicas llamadas globales, v. g.: prueba de dilución y concentración de Volhard, determinación de los compuestos nitrogenados de la sangre, eliminación de la sulfofenoltaleína, etc., fueran tachadas de poco precisas, y se tratara de sustituirlas por otras que específicamente midieran las capacidades de filtración del glomérulo, la de concentración por reabsorción del tubo, la de excreción del mismo.

De ahí que la investigación se encaminara hacia las pruebas de depuración (clearances) y la medición del filtrado glomerular. En la imposibilidad de hacer directamente una u otra se ha recurrido a artificios y a cálculos matemáticos.

La palabra "clearance" (depuración) fué usada por primera vez en conexión con la excreción de urea por Moeller, Mc. Intosh y Van Slyke en 1928 y definida como el volumen de sangre que es capaz de limpiar de urea la excreción de orina por minuto. Como

toda la sangre pasa por el riñón y rápidamente, es limpiada sólo en parte, este coeficiente es un valor virtual y no un valor real.

Se obtiene dividiendo la cantidad de urea excretada por minuto entre la cantidad contenida en un centímetro cúbico de sangre.

Llamando O la concentración de urea en la orina, V los c.c. de orina formados por minuto y S la concentración de urea en la sangre, la depuración es dada por la fórmula $\frac{S \cdot V}{S}$.

La prueba de depuración ureica no fué concebida para investigar una función especial del riñón, sino para evaluar en forma matemática su capacidad funcional. En realidad, estuvo inspirada en la constante ureo-secretoria de Ambard y en los estudios de este investigador francés, quien desde 1912 y mediante experimentos conocidos por todo el mundo médico, fijó aparentemente en leyes estrictas y en relaciones matemáticas precisas las cifras de urea de la sangre y de la orina.

Sin embargo, ha sido necesario disociar el concepto de depuración (clearance) de su conexión histórica con la urea, ya que desde 1932, la palabra se ha empleado extensamente para describir la actividad excretoria de los riñones para otras sustancias.

En efecto, la misma relación, con las mismas letras y haciendo las mismas multiplicación y división pero cambiando la sustancia, da como resultado el clearance o depuración para esta sustancia.

Han surgido así, además de la depuración ureica, la depuración para la creatina, la creatinina, la glucosa, el ácido úrico, la sulfofenoltaleína, la inulina (polisacárido de molécula gigante) y los yodados, uroselectán, diodrast, hippuran, etc.

Debe señalarse que la depuración es también **el volumen mínimo de sangre requerido para proporcionar la cantidad de sustancia excretada en la orina en un minuto**. Y como hace notar H. Smith, esta noción es más útil en algunos casos que la definición en términos de volumen virtual.

Pensando en que el mecanismo de la función renal fuera solamente el de filtración-reabsorción, Rehberg creyó, estudiando la creatinina, que determinando la depuración de esta sustancia podría calcularse con seguridad el filtrado glomerular.

Una sustancia a propósito para medir la depuración glomerular debe llenar ciertas especificaciones. En primer lugar, debe ser completamente filtrable por el glomérulo (sustancias de molécula muy grande pueden ser incapaces de atravesar la membrana glomerular; igualmente, las sustancias combinadas con las proteínas de la sangre que no son filtrables pueden no pasar. Esto último ocurre parcialmente con la sulfafenoltaleína y a ello se debe su débil filtración por el glomérulo, y su eliminación rápida por el túbulo, merced a una excreción activa).

En segundo lugar, la sustancia en cuestión no debe ser reabsorbida, excretada ni sintetizada por el túbulo. Esta condición descarta a sustancias como la glucosa y también a la creatinina y a la urea. El entusiasmo con que fué acogida en un principio la depuración de la creatinina o prueba de Rehberg decayó cuando se tuvo el convencimiento de que esta sustancia es parcialmente excretada por el túbulo.

Como cuestiones algo secundarias, pero de importancia práctica, la sustancia usada para medir el filtrado glomerular debe ser fisiológicamente inerte, para que su administración no perturbe el organismo y especialmente el riñón cuando se trata de nefropatías.

Y además debe ser accesible a nuestras técnicas químicas y fisiológicas, es decir, fácil de determinar con exactitud su concentración en la sangre y en la orina.

Según Richards y H. Smith, la sustancia que llena estos postulados es la inulina, polisacárido compuesto de 32 grupos fructosa, que posee una molécula suficientemente grande para garantizar su no difusión por el epitelio tubular, siendo capaz, no obstante, de filtrar completamente.

Su empleo ha sido muy útil en los laboratorios de fisiología para el estudio del proceso renal en los animales de laboratorio.

Su aplicación a la clínica humana, sin embargo, presenta algunos escollos. Frecuentemente provoca su inyección accesos febriles. La inyección de por sí voluminosa debe ser intravenosa, lenta y durar todo el tiempo que tarde la observación, es decir, de 40 a 80 ó 100 minutos a razón de 4 c.c. por minuto. La orina debe obtenerse por cateterismo vesical y al tomar cada muestra, debe lavarse la vejiga con una cantidad conocida de solución salina fi-

siológica y evacuarse completamente por insuflación. Los centímetros cúbicos de solución empleada deben restarse para obtener la cantidad exacta de orina. Deben tomarse varias muestras y promediarse.

Durante mi gestión como Director de la Facultad, se planearon y realizaron algunas reformas al Departamento de Fisiología, entre ellas, la construcción de varios laboratorios privados que permiten el trabajo de investigación personal de los profesores. Me place consignar aquí que en el Laboratorio del Dr. Alberto Guevara Rojas, están en curso trabajos sobre pruebas de depuración y otros problemas de fisiología renal, que son la continuación de los que efectuó el mismo médico al lado del profesor neoyorquino Homer Smith.

La simple exposición de la técnica actualmente usada para efectuarla, da la impresión de que se trata aún de una experiencia de fisiología.

Se hacen esfuerzos en algunos hospitales para practicar la prueba de la inulina en serie y asociada a las otras pruebas que informan de las fases restantes del trabajo renal, como son la eliminación del diodrast (uroselectán) y la reabsorción tubular de la glucosa.

La depuración del diodrast que se abrevia con las letras CD; para distinguirla de la depuración de la inulina que se abrevia con las letras Ci; se supone que sirve para medir el "aflujo sanguíneo renal 'efectivo'," es decir, efectivo en lo que concierne a la formación de la orina.

El diodrast empleado para la determinación es el mismo que se utiliza para la pielografía endovenosa. En concentraciones sanguíneas reducidas, de aproximadamente 1 mg. por ciento de plasma, todo el diodrast que pasa por las arteriolas contiguas a los nefrones en actividad se elimina antes de que la sangre salga del riñón. Una porción es sustraída por los glomérulos y el resto es excretado por los túbuli.

Para los cálculos de flujo sanguíneo renal importa poco la forma en que el nefrón elimine el diodrast; lo importante es que la eliminación sea completa en la sangre venosa que regresa de los riñones.

El diodrast, al igual que la inulina, no se destruye en el organismo y casi todo el diodrast de la sangre se excreta.

Si la concentración de diodrast en el plasma es de 1 mgmo. por ciento y si 7 mgs de diodrast son excretados a la vejiga en 1 minuto, tienen que haber pasado por el riñón 700 c.c. de plasma para permitir dicha excreción.

El flujo del plasma renal denominado CD, es por consiguiente de 700 c.c. por minuto.

Ahora bien, teniendo en cuenta que la sangre total contiene 40 por ciento de glóbulos aproximadamente y 60 por ciento de plasma, el flujo renal efectivo de sangre total sería aproximadamente de 1,200 c.c. por minuto.

En la práctica se consideran normales cifras comprendidas entre 1000 y 1400 c.c.

La excreción tubular se intenta medir también con el diodrast. Se designa con las letras TMD la capacidad máxima de los túbuli para excretar diodrast cuando se les ofrece en una cantidad mayor de la que puede eliminar. Para esta prueba se utiliza el diodrast en solución de 25 mgs. por ciento. Entonces sólo una parte de la sustancia puede abandonar la sangre y aparece en los tres líquidos, a saber: una porción de diodrast se encuentra en el filtrado glomerular con la misma concentración que existe en el plasma; otra porción en la orina tubular y llega allí por excreción activa de las células de los túbuli. La orina vesical contiene la suma de las dos porciones anteriores. Si se conoce la cantidad contenida en la orina vesical, y la cantidad que se supone excretada por filtración glomerular, entonces la diferencia es la cantidad excretada por el epitelio tubular. Esto constituye el valor TMD. La tercera porción es la que queda en la sangre después de que las células tubulares han funcionado al máximo. Esta porción no se toma en cuenta. Por ejemplo, si la concentración de diodrast en el plasma es de 25 mgs. por ciento y la proporción de la formación del filtrado glomerular es de 125 c.c. por minuto, se excretan 30 mgs. de diodrast por minuto a través de los glomérulos. Si llega a la vejiga un total de 80 mgs. por minuto, la diferencia entre la excreción urinaria total (80 mgs). y la cantidad presente en el filtrado glomerular (30 mgs.) da un valor de 50 mgs. para la TMD, cifra normal para la excreción tubular de diodrast.

La reabsorción tubular se intenta medir con la glucosa. El índice de la capacidad máxima de los túbuli para reabsorber una sustancia dada, en el caso la glucosa, cuando se le ofrece en cantidad excesiva se designa con las letras TMG. Efectivamente, mientras el TMD mide la capacidad máxima de los túbuli para excretar una sustancia específica, el diodrast, el TMG mide su capacidad para reabsorber una sustancia específica, la glucosa. Por ejemplo, si la concentración de glucosa en el plasma se eleva a 400 mgs. por ciento y el índice de formación de filtrado glomerular es de 125 c.c. por minuto, 500 mgs. de glucosa deberán aparecer por minuto en el filtrado glomerular. Ahora bien, si sólo 200 mgs. por minuto se encuentran en la orina vesical, la diferencia entre la cantidad excretada por el filtrado glomerular (500 mgs.) y la excreción total (200 mgs.) da un valor de 300 mgs. para TMG, cantidad máxima reabsorbida del filtrado por las células tubulares.

Tengo para mí que falta estandarización en las técnicas y la acumulación de numerosas experiencias antes de que estas delicadas pruebas, hasta hoy utilizadas en trabajos de investigación, lleguen a ser consideradas como pruebas de rutina en su aplicación clínica.