

LA INSUFICIENCIA RENAL GLOMERULAR

(Evaluación cuantitativa e Inter-relaciones funcionales)

CARLOS MONGE CASSINELLI

INTRODUCCION

Este trabajo está dedicado al Profesor Carlos Monge M., quien hace cuarenta y cinco años introdujo en nuestro medio las leyes de Ambard, primer ensayo de empleo de una ecuación empírica en la valoración de la función renal. Quienes hemos tenido la suerte de ser sus discípulos, queremos aquí dejar constancia del entusiasmo con que siempre acogió nuestro interés en la aplicación del método cuantitativo a los problemas biológicos.

En esta época en la cual el conocimiento médico se renueva a extraordinaria velocidad, el maestro influye más por el espíritu que inculca al discípulo y por la libertad que le permite, que por la transferencia directa del conocimiento. Pero espíritu y libertad requieren de un cauce que abre precisamente la sabiduría del maestro. Agradecemos a quien nos enseñó el camino y nos dejó la libertad de recorrerlo.

El estudio de la insuficiencia de un órgano tan complejo, como el riñón, plantea la dificultad de reducir a unas pocas las múltiples variables fisiológicas que permitan la apreciación unitaria y cuantitativa de los fenómenos que se suceden simultáneamente en el curso de su funcionamiento normal o patológico.

Es un hecho incuestionable que determinadas particularidades fisiológicas y bioquímicas, la costumbre establecida, y, también un cierto grado de arbitrariedad en el concepto interpretativo de lo que significa la insuficiencia, han hecho que los médicos hablemos con seguridad de insuficiencia hepática, circulatoria, renal, respiratoria, etc., y

que, en cambio, no nos ocupemos de las de naturaleza ósea, linfática u otras, con la misma certeza. Tal vez si la razón principal que hace posible referirse a ella en algunos órganos y no en otros, está, en que, en los primeros, se hayan logrado encontrar y establecer índices de insuficiencia. Entendemos por tales ciertos cambios elementales que experimenta el organismo en estudio cuando un órgano no cumple su finalidad funcional. Así, decimos que el acúmulo de úrea en la sangre indica insuficiencia renal, porque es conocido que dicho acúmulo, es constante, progresivo, y tiende a guardar una cierta relación cuantitativa con su magnitud.

Como quiera que sea, esta definición de índice es muy limitada y presupone una grande simplificación y reducción de los complejos fenómenos fisiológicos a determinado esquema. En el caso del riñón, cuando hablamos de insuficiencia grave, inmediatamente asociamos en nuestra mente la retención en la sangre de ciertos productos derivados del metabolismo protéico tales como úrea, creatinina, sulfato. Pero es evidente que el riñón puede también ser insuficiente para la producción de amoníaco, o para reabsorber la glucosa en los tubili proximales y, sin embargo, estas alteraciones no conducen necesariamente a la retención nitrogenada. Parece entonces que para describir la insuficiencia de un órgano es necesario: a) encontrar uno o más índices; b) relacionarlos con alguna función principal y dominante del órgano en estudio; y c) hacer abstracción de otras funciones que arbitrariamente consideramos secundarias.

Procuraremos en el trabajo presente, hacer un estudio de tres índices de insuficiencia renal: la creatinina, la úrea y los sulfatos inorgánicos. Los dos primeros son clásicos y nos permiten comparar nuestros hallazgos con otros de la literatura, el tercero ha sido estudiado más restringidamente. Debemos nuestro interés en el ión sulfato a una conversación sostenida en Lima con el Dr. Gabriel Richet de París, conocido experto en problemas renales de orden médico.

Nos ha parecido conveniente insertar a continuación; antes de hablar de material y métodos, un capítulo que define la función renal que consideramos dominante y, otro, en donde señalamos los métodos matemáticos empleados en el análisis estadístico de los datos, haciendo especial mención de sus alcances y de sus limitaciones en el campo de la investigación fisiológica y clínica.

Expreso mi profundo agradecimiento a mis compañeros: Doctores Javier Fernández Ñ., César Torres Z., Guillermo Whittembury M. y Sr. Manuel Ramírez V., los cuales realizan la labor de investigación clínica; a la señora Virginia C. de Pajuelo, nuestra Secretaria y al señor Teobaldo Márquez, empleado. Al Dr. Alberto Cazorla T., actualmente nuestro consultor en Bioquímica con quien iniciáramos los primeros esfuerzos de investigación. Al Sr. José Whittembury M., nuestro consultor en problemas de mecánica y electrónica, miembro adoptivo de este Laboratorio. A César Cruz Saco, quien nos inició en el mundo matemático, deseamos expresar aquí nuestra admiración y agradecimiento.

INSUFICIENCIA RENAL — INSUFICIENCIA GLOMERULAR

Aunque sumamente complejo en su arquitectura y en sus funciones, los riñones pueden reducirse esquemáticamente al equivalente funcional de un nefrón. Este a su vez puede descomponerse en un elemento glomerular y un elemento tubular. Cuando el elemento glomerular disminuye su función de filtración, se produce también una disminución en la velocidad de eliminación de muchas sustancias con su correspondiente acúmulo en los líquidos corporales. Los tubuli se adaptan generalmente a esta reducción glomerular en forma más o menos completa. Si la reducción en la filtración glomerular es grande, se produce un trastorno bioquímico del líquido extracelular que llamamos uremia.

Cuando el glomérulo altera su función, los tubuli se adaptan, pero lo contrario no parece ser indispensable, dentro de los límites de los escasos conocimientos actuales. Es pues muy importante tener en mente el concepto glomérulo - tubular con predominio del elemento glomerular.

Como se hacía necesaria una medida de la función glomerular, escogimos la depuración de creatinina endógena a cuyo efecto nuestro colaborador, Javier Fernández Ñique (1) trabajando en este laboratorio, llevó a cabo un estudio en el cual puso de manifiesto sus ventajas. Remitimos a este trabajo a quien estuviera interesado en sus detalles o en la bibliografía pertinente. Sobre el particular, había ventaja en esta determinación y era, que nos permitía correlacionar la cifra sanguínea de creatinina con una variable, la depuración de creatinina, en la cual ella misma está presente. Posteriormente veremos las posibilidades que ofrece el estudio de esta correlación.

ENFOQUE EMPIRICO Y ENFOQUE RACIONAL

La moderna fisiología del riñón se basa en estudios cuantitativos llevados a cabo por medio de ecuaciones empíricas e hipótesis de trabajo que han permitido racionalizarlas, estableciendo relaciones de causa a efecto, lográndose, así, una adecuada interpretación de los hechos de observación y experimentación.

Se sabe que el análisis simultáneo de orina y sangre permitió establecer relaciones matemáticas para describir la eliminación renal de ciertas sustancias. Un ejemplo de este enfoque apareció en las leyes de Ambard (2) y en la fórmula del "clearance" de Austin, Stillman y Van Slyke (3).

Ahora bien, ecuación empírica es aquella que se desarrolla para descubrir una relación de variables halladas por observación o experimentación. Un ejemplo de ésta la tenemos en la ecuación señalada para describir la eliminación de algunas sustancias inyectadas en el organismo (4). Si U es la concentración urinaria y V el volumen urinario, UV será la excreción urinaria en la unidad de tiempo. Llamamos S a la concentración en la sangre; se ha encontrado que UV es una función lineal de S , cuya ecuación puede expresarse así:

$$UV = kS \quad \text{siendo } k \text{ una constante}$$

despejando k tenemos:

$$k = \frac{UV}{S}$$

Expresando esta simple ecuación en palabras, diríamos: k , es igual a la eliminación urinaria en la unidad de tiempo, dividida por la concentración en la sangre. En realidad, estamos calculando el "clearance". Esta fórmula es empírica y sólo pretende correlacionar las variables UV y S .

Austin, Stillman y Van Slyke (3), introdujeron la palabra "clearance" y emplearon esta fórmula como medida empírica de función renal con gran éxito en su aplicación a la clínica. Aunque no es posible traducir la palabra "clearance" al castellano, dándole el significado fisiológico de la escuela sajona, emplearemos, en lo sucesivo, el término depuración que, aunque no nos satisface ampliamente, es de mejor significación fisiológica que otras empleadas en literatura de habla castellana.

Es evidente que el planeamiento empírico no es suficiente en Biología y que la misión del biólogo consiste en explicar las razones que rigen la relación de las variables consideradas en el estudio de un fenómeno. Para ello habría que dirigirse a las ecuaciones racionales. Ahora bien, una ecuación es racional cuando se establece a base de una teoría que explica por anticipado dichas relaciones. Es admisible que una ecuación empírica puede ser racionalizada si es que se formula una teoría que permita explicar la relación existente entre las variables estudiadas. Tal cosa ocurrió con la fórmula de la depuración al demostrarse que su empleo permitía calcular algunas funciones del riñón, admitiendo las teorías de filtración, reabsorción y secreción que aceptamos actualmente. Es incuestionable que la racionalización de una ecuación empírica está sujeta a la veracidad de la teoría formulada y también lo es, que si los hechos de observación o experimentación sobre los cuales se basa la ecuación empírica son verdaderos, ésta permanecerá invariable, a pesar de los cambios de hipótesis que intenten su racionalización.

Lo que acabamos de decir explica el haberse intentado seguir caminos extremos en el estudio de la fisiología renal. Algunos investigadores han escogido el camino empírico exclusivamente y otros se han aferrado a algunas ecuaciones racionalizadas y han hecho uso de ellas hasta llegar a la exageración. El término medio hubiera sido, como siempre es deseable, el mejor indicado.

Nosotros creemos que el enfoque empírico es indispensable e inmutable si los datos de observación y experimentación son ciertos, pero que sólo tratando de racionalizar las ecuaciones podremos llegar a conocer los mecanismos intermediarios, los saltos gigantescos y admirables que van de la observación de un fenómeno a su predicción con una fórmula matemática.

La naturaleza de nuestro estudio nos ha llevado a hacer uso de ecuaciones empíricas como instrumentos principales de trabajo. De esta manera hemos dado el primer paso en la construcción de un edificio clínico que consiste en una rígida evaluación cuantitativa de la función del órgano en estudio, a la cual debe seguir una adecuada racionalización que trata de encontrar explicaciones de causa a efecto a fin de que, finalmente, sobre estas bases pueda establecerse una debida interpretación de las entidades clínicas.

MATERIAL Y METODOS

El material humano seleccionado para el presente trabajo abarca 36 pacientes de sexo masculino cuyas historias clínicas, exámenes clínicos y datos de laboratorio de rutina permitieron clasificarlos adecuadamente para el estudio de insuficiencia renal. En la mayoría de ellos, tal insuficiencia se demostró, pero con el objeto de obtener valores cercanos a lo normal en la serie estudiada, no descartamos aquellos casos en los que no fué confirmada. Como teníamos la intención de estudiarla en su aspecto general, los pacientes no fueron seleccionados de acuerdo a un determinado diagnóstico, sino al contrario, el grupo incluye diversas entidades clínicas responsables.

En la mayoría de pacientes se llevó a cabo la determinación de la depuración de la creatinina endógena en dos períodos separados, de una hora cada uno. En algunos, se hizo una sola colección de doce horas o de 24 horas. Para el cálculo final, se tomó la media de las depuraciones correspondientes a cada período duplicado. En 24 casos fue posible hacer determinaciones de peso y talla. En el suero de los pacientes se analizó la creatinina siguiendo la técnica de Folin modificada en este laboratorio por Javier Fernández N. (1); la urea según el método de Conway (5), los sulfatos inorgánicos mediante la técnica de Power y Wakefield (6). La tabla 1 agrupa todos los valores determinados. No fué posible estudiar todas las variables en la totalidad de los casos. En cada una de las figuras que acompañan el capítulo de resultados, hemos incluido junto con los datos estadísticos de interés, el número de casos estudiados.

Nomenclatura y dimensiones:

D	=	Depuración de creatinina endógena en cm^3/m .
Crs	=	Creatinina sérica en $\text{mg}/100$
Us	=	Urea sérica en $\text{mg}/100$
Ss	=	Sulfatos inorgánicos séricos en mEq/L
Log	=	Logaritmo decimal
D.S.	=	Desviación standard
(OV)	=	Eliminación urinaria en mg/m .
R	=	Retención en mg .

Las cifras consideradas como normales, han sido tomadas de trabajos hechos en este laboratorio, exclusivamente. Para los valores de

depuración de creatinina y de urea sérica utilizamos los datos publicados por Fernández Nique (1).

En lo que respecta a la depuración de urea en nuestro medio, Yuján (7), ha hecho un estudio en 100 sujetos normales. Aunque esta serie es extensa y sus datos concuerdan con los otros autores, hemos preferido utilizar la nuestra para evitar la variación de métodos analíticos y los factores de error constante originados por la diferencia de procedimiento.

Los valores normales de sulfatos fueron determinados por nosotros en 9 casos. Sólo nos interesaba saber si nuestros datos coincidían con los de la serie más grande de Power y Wakefield (6), cuya media es de 0.69 mEq/L y el valor máximo normal, de 0.85 mEq/L. La media encontrada por nosotros es de 0.62 mEq/L y el valor máximo normal de 0.93 mEq/L. Como estas cifras son suficientemente aproximadas a las señaladas por Power no nos sentimos obligados a hacer mayor número de determinaciones. Hemos considerado como valores normales los abarcados por la media más o menos dos veces la desviación standard (aproximadamente 95% de los datos). En el caso de los sulfatos, tomamos como normales los valores extremos, ya que la desviación standard no presentaba la simetría deseada por el reducido número de sujetos estudiados.

El estudio de las correlaciones se llevó a cabo de la siguiente manera: puestos los valores a estudiar en papel de gráfica de tipo usual, observamos unas veces relaciones lineares y otras francamente curvilíneas. En el primer caso, se procedió a hacer la estadística de la línea recta, empleando los métodos que por ser clásicos no describimos aquí. En el caso de las relaciones curvilíneas, la inspección visual, nuestra experiencia y datos previos señalados en la literatura, indicaban que la relación era probablemente hiperbólica del tipo $Y = AX^k$. Con el objeto de verificar esta suposición, se empleó en estos casos el papel doble logarítmico en vez del usual. El hecho de distribuirse los valores en forma aproximadamente rectilínea, confirmó en cada caso la veracidad de la presunción. La razón matemática es sencilla y conocida.

Si en la ecuación anterior tomamos logaritmos.

$$\log Y = \log A - k \log X$$

Esta ecuación puede ser asimilada a la de la línea recta, si consideramos:

$$Y' = b - kX'$$

en donde

$$\text{Log } Y = Y'$$

$$\log A = b$$

$$\log X = X'$$

Una vez demostrada la naturaleza hiperbólica de las curvas, procedimos a establecer la estadística de ellas empleando la forma logarítmica y utilizando nuevamente los métodos conocidos de la ecuación de la línea recta.

Para establecer las diversas ecuaciones de regresión, hemos empleado el método de los mínimos cuadrados en todos los casos. Como medida de la dispersión de nuestros datos utilizamos la desviación standard de la ecuación de regresión. Debemos notar que cuando se trata de líneas rectas, la desviación standard de la ecuación de regresión corresponde a valores de Y y cuando se trata de las curvas hiperbólicas, ellas corresponden a los valores de $\log Y$, ya que nosotros hemos trabajado con las expresiones logarítmicas de las ecuaciones hiperbólicas.

En el capítulo de resultados, con frecuencia aparece un cálculo del error de predicción de Y conociendo X . Para este cálculo, hemos seguido el método que aparece en el excelente trabajo de Elferse (8).

$$\text{Sea } \log Y = f(\log X)$$

Conociendo la desviación standard de $\log Y$ es posible calcular el error de predicción de la manera siguiente: sumamos y restamos a logaritmo de Y la desviación standard y luego tomamos antilogaritmos. El resultado, expresado como porcentaje de Y , da el error de predicción.

Un ejemplo sencillo servirá para aclarar este método de cálculo. Supongamos que la desviación standard es de 0.1 y que $Y = 100$.

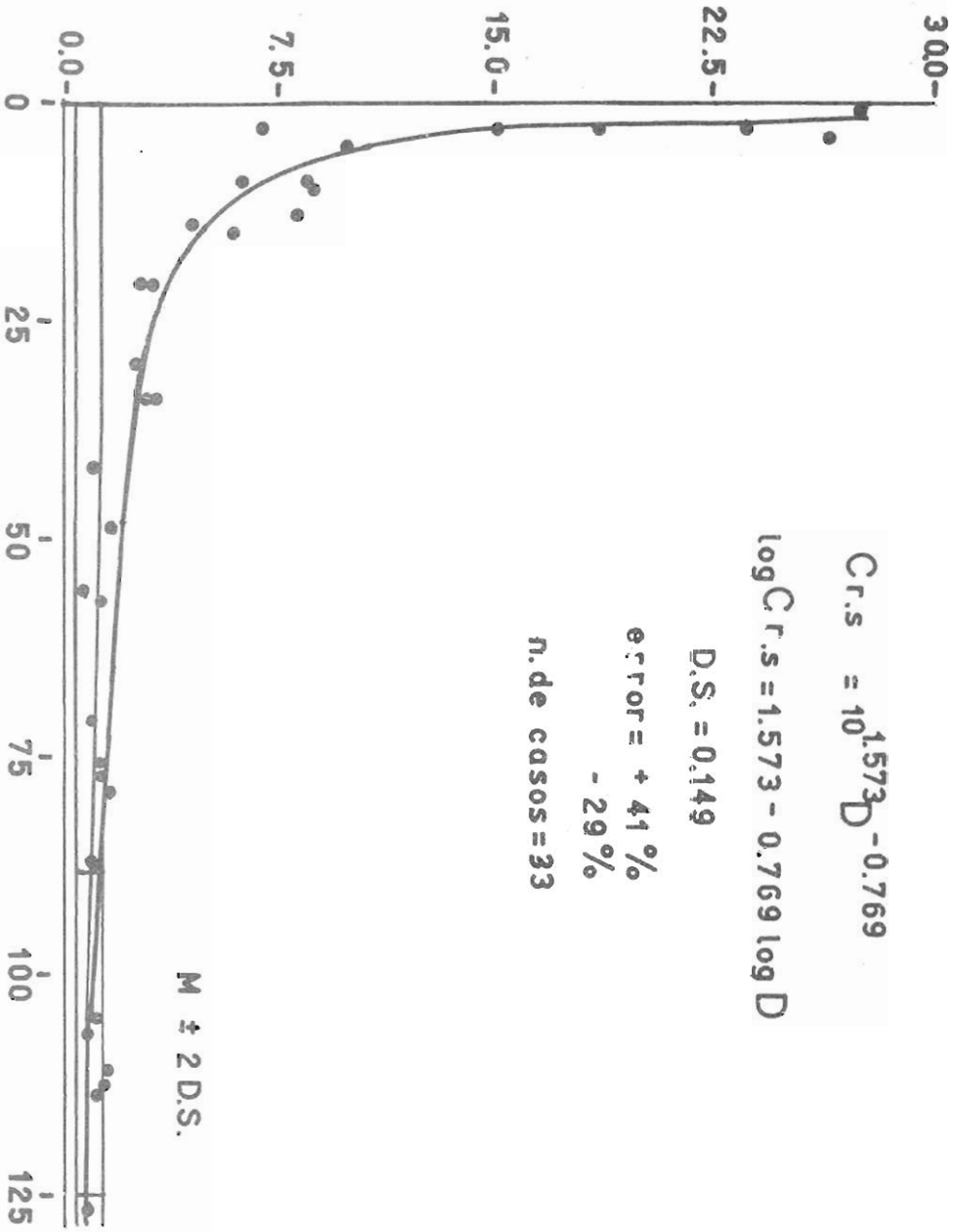
$$\log Y + 0.1 = 2.1; \text{ el antilogaritmo de } 2.1 = 126$$

$$\log Y - 0.1 = 1.9; \text{ el antilogaritmo de } 1.9 = 79$$

Estos valores extremos se alejan de 100 en + 26% y - 21%.

GRÁFICA Nº 1

Cr.s = CREATININA SERICA mg %



$$Cr.s = 10^{1.573 D - 0.769}$$

$$\log Cr.s = 1.573 - 0.769 \log D$$

D.S. = 0.149

error = + 41 %

- 29 %

n. de casos = 33

M ± 2 D.S.

D = DEPURACION DE CREATININA cm³/m.

T A B L A N° 1

Nº	D1	D2	D	Crs	Us	Ss	Nº	D1	D2	D	Crs	Us	Ss
1	1	1	1	27.4	485	10.36	19	30	38	34	3.1	38	1.10
2	3	3	3	18.5	320	4.77	20	41	44	42	1.1	53	1.19
3	3	3	3	23.5	447	9.68	21	51	48	49	1.7	62	1.58
4	3	3	3	7.0	298	4.85	22	58	54	56	0.8	23	1.48
5	3		3	15.0	309		23	58	57	57	1.4	56	
6	4	4	4	26.3	370	9.45	24	74	69	71	1.1	71	
7	4	6	5	10.3	150	3.31	25	68	75	72	1.1	23	1.12
8	6		6	6.5	171	3.15	26	79	74	76	1.4	44	0.91
9	9	9	9	8.4	181		27	77	77	77	1.4	57	
10	9	9	9	6.2	208		28	83	75	79	1.7	41	
11	10		10	8.6	123	2.58	29	93	81	87	1.1	27	
12	13	13	13	8.1	143	2.68	30	94	116	105	1.1	29	1.53
13	15	14	14	4.5	109	1.92	31	105		105	1.2	41	
14	14	16	15	5.9	65		32	107	108	107	0.8	47	0.69
15	21	21	21	3.2	82		33	109	113	111	1.5	41	0.88
16	25	18	21	2.8	85	1.71	34	114	113	113	1.4	63	0.99
17	30		30	2.6	103	1.25	35	110	118	114	1.2	57	
18	37	31	34	3.1	39		36	127	128	127	0.8	22	

RESULTADOS

I.—Relación funcional entre la concentración sérica de creatinina y la depuración de creatinina endógena

La Gráfica N° 1, resume el estudio correlativo. Puede verse a simple vista que el tipo de correlación es hiperbólico. La ecuación de regresión logarítmica es $\log \text{Crs} = 1.573 - 0.769 \log D$. La desviación standard de esta ecuación, de 0.149, indica que el error de predecir una determinada cifra sérica de creatinina partiendo de la depuración de creatinina es de 41% y de -29%. La línea horizontal que corre paralela al eje de las X corresponde al valor de la cifra máxima normal de creatinina que es de 1.24 mg%. Puede verse que ella intersecta a la línea de regresión en un punto correspondiente a 83 cm^3/m de depuración de creatinina. La figura muestra asimismo los valores de la media de la depuración de creatinina (107 cm^3/m) con su máximo y mínimo normal.

La gráfica indica que la depuración de creatinina puede bajar de su mínimo normal, aproximadamente 89 cm^3/m , hasta el valor de

$83\text{cm}^3/\text{m}$ antes de que la creatinina sérica ascienda por encima de su valor máximo normal de $1.24\text{mg}/100$.

Como teníamos interés en estudiar las posibilidades de predecir la función renal, medida por la depuración de creatinina, partiendo de las cifras séricas de creatinina, establecimos la correlación entre estas dos variables, tomando a la depuración como variable independiente. La ecuación de regresión correspondiente es $\log D = 1.984 - 1.181 \log \text{Crs}$. Fig. N° 2.

La desviación standard de esta ecuación, 0.185, permite calcular el error de predicción de la depuración de creatinina partiendo de la cifra sérica. Este error es de 55% y -38%.

Aprovechando de esta ecuación de regresión, hicimos un estudio de la relación funcional entre la eliminación urinaria de creatinina (OV) y la cifra sérica de creatinina.

Partiendo de la ecuación logarítmica:

$$\log D = 1.984 - 1.181 \log \text{Crs}$$

$$D = 10^{1.984} \text{Crs}^{-1.181}$$

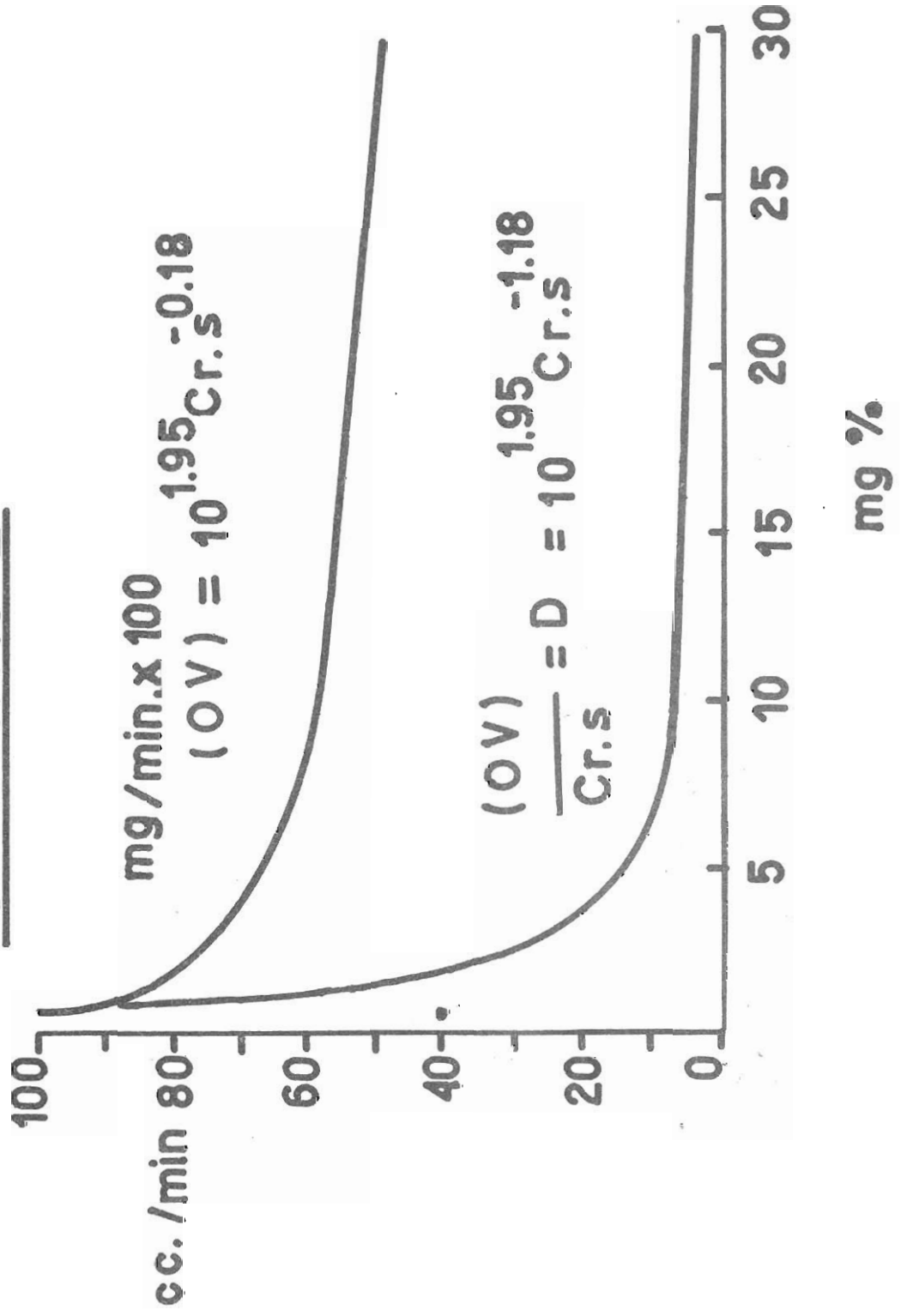
$$\text{Como } D \frac{(\text{OV})}{\text{Crs}}$$

$$\frac{(\text{OV})}{\text{Crs}} = 10^{1.984} \text{Crs}^{-1.181}$$

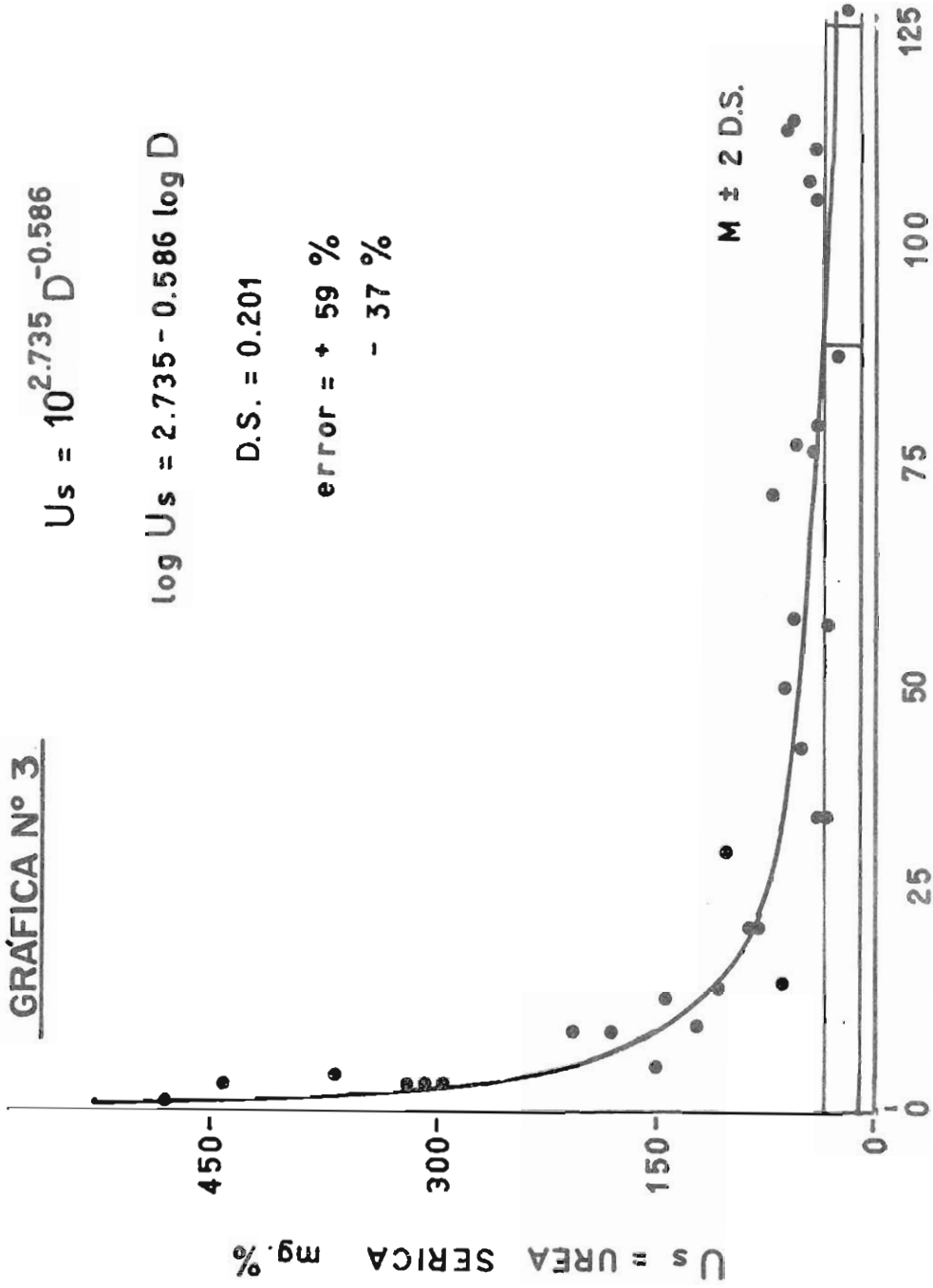
$$\text{Despejando } (\text{OV}) = 10^{1.984} \text{Crs}^{-0.181}$$

Puede verse entonces que existe una relación hiperbólica entre la eliminación urinaria de creatinina y la cifra sérica de creatinina y que cuando la creatinina aumenta, (OV) disminuye. La gráfica N° 2, muestra un fenómeno importante en lo que respecta a (OV), y es, su caída rápida cuando los valores de Crs comienzan a elevarse y su tendencia a aproximarse a una línea recta cuando Crs es muy alto. La naturaleza logarítmica de esta ecuación será discutida detalladamente en el capítulo de Discusión.

GRÁFICA Nº 2



GRÁFICA N° 3



D = DEPURACION DE CREATININA cm³/m.

GRÁFICA N° 5

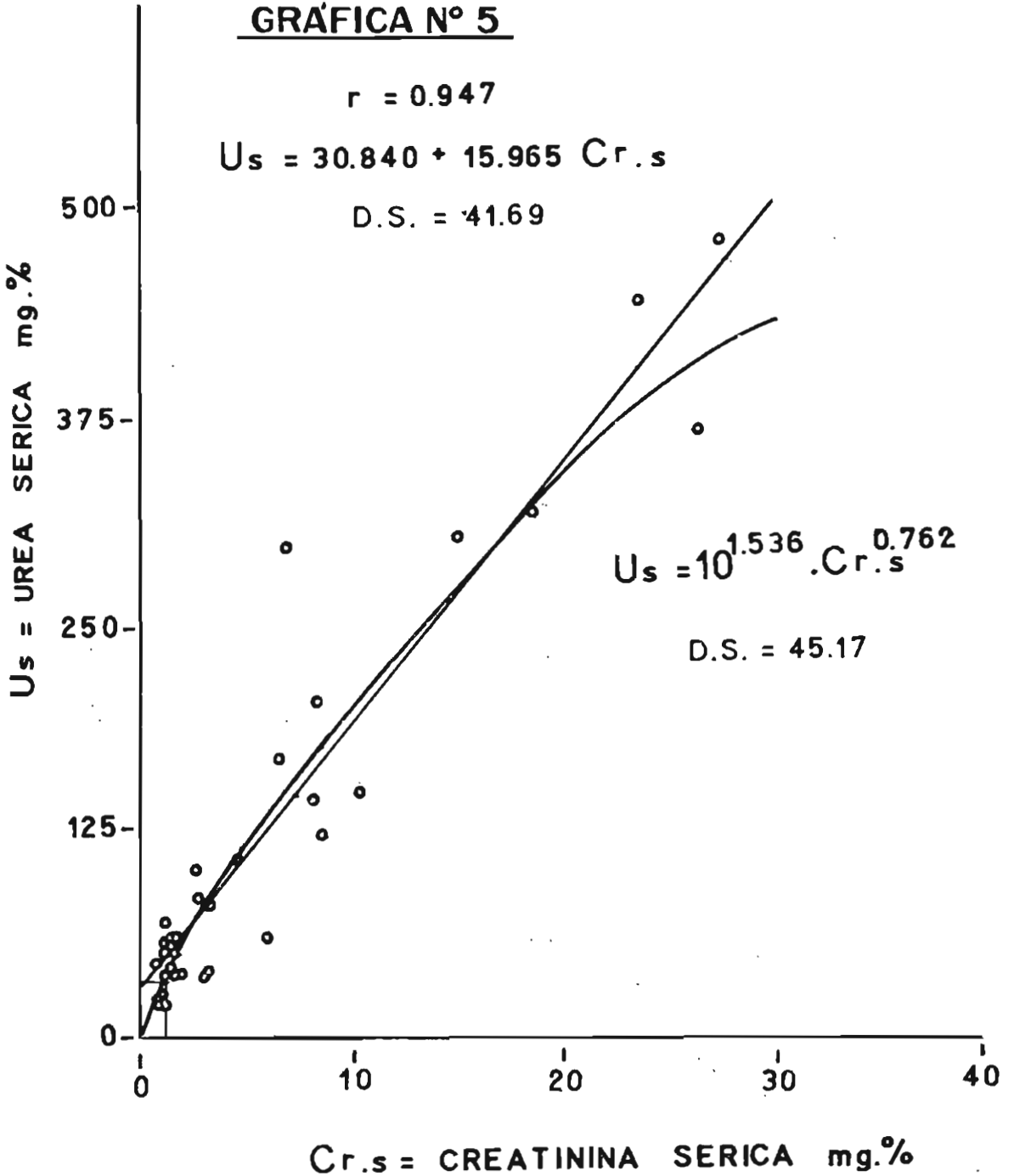
$$r = 0.947$$

$$U_s = 30.840 + 15.965 Cr.s$$

$$D.S. = 41.69$$

$$U_s = 10^{1.536} \cdot Cr.s^{0.762}$$

$$D.S. = 45.17$$



II.— *Relación funcional entre la concentración sérica de urea y la depuración de creatinina endógena.*

La gráfica N° 3, resume el estudio correlativo. La ecuación logarítmica es $\log Us = 2.735 - 0.586 \log D$. La desviación standard es de 0.201 y el error de predicción de 59% y -37%. Puede verse que la línea de regresión abandona los valores normales máximos de urea cuando la depuración todavía está en los límites normales.

Hemos calculado así mismo la ecuación de regresión que permite predecir la depuración de creatinina partiendo de la cifra sérica de urea.

$$\log D = 4.164 - 1.440 \log Us.$$

La desviación standard de esta ecuación es 0.240. El error de esta predicción es de 74% y -42%.

III.— *Relación funcional entre la concentración sérica de sulfatos inorgánicos y la depuración de creatinina endógena.*

La gráfica N° 4, resume el estudio correlativo. La ecuación logarítmica es $\log Ss = 1.013 - 0.524 \log D$. La desviación standard es de 0.130 y el error de predicción de 35% y -26%. Puede verse que la línea de regresión abandona los valores normales máximos de los sulfatos inorgánicos séricos en el punto en que el valor de la depuración de creatinina es el mínimo normal.

Como en los casos anteriores, calculamos la ecuación de regresión que nos permitiera predecir la depuración de creatinina partiendo de la cifra sérica de sulfatos inorgánicos. La ecuación es:

$$\log D = 1.817 - 1.635 \log Ss. \text{ La desviación standard es } 0.228 \text{ y el error de esta predicción de } 69\% \text{ y } -44\%.$$

IV.— *Relación funcional entre las concentraciones séricas de urea y creatinina.*

Este estudio se llevó a cabo tomando dos caminos matemáticos independientes. El primero consistió en estudiar la correlación lineal por medio de una gráfica de dispersión, Fig. N° 5, que reveló una apreciable linealidad en el estudio correlativo. El coeficiente de correlación lineal de 0.947, confirmó la impresión visual. La ecuación de regresión lineal fué:

$$U_s = 30.840 + 15.965 \text{ Crs.}$$

La desviación standard de esta ecuación fué 41.69.

El segundo camino se siguió aprovechando de las ecuaciones estudiadas anteriormente y despejando la variable U_s en función de Crs.

Anteriormente hemos visto que:

$$\begin{aligned} \log \text{Crs} &= 1.573 - 0.769 \\ \log U_s &= 2.735 - 0.586 \log D \end{aligned}$$

Despejando D , e igualando ambas ecuaciones tenemos:

$$\log U_s = 1.536 + 0.762 \log \text{Crs.}$$

que también puede escribirse:

$$U_s = 10^{1.536} \text{ Crs}^{0.762}$$

La desviación standard de esta ecuación fué 45.17, ligeramente más grande que la correspondiente a la ecuación lineal. La ecuación de regresión lineal y la hiperbólica aparecen en la gráfica N° 5. Puede verse que ambas se superponen y que la simple inspección no permite juzgar cual de las dos reproduce mejor el fenómeno general. Cuando los valores se acercan a lo normal, parece ser que la curva hiperbólica da una mayor aproximación.

La desviación standard de la ecuación lineal, menor que la correspondiente a la hiperbólica, indica una menor dispersión de los datos en la primera y en consecuencia la favorece. No creemos que esta minucia cuantitativa tenga mayor valor ya que el número de casos estudiados no es lo suficientemente grande como para decidirse a escoger una u otra ecuación basándose en el análisis estadístico.

V. *Relación funcional entre la concentración sérica de sulfatos inorgánicos y de creatinina.*

La figura N° 6, resume este aspecto del estudio. Los métodos matemáticos empleados son los mismos que los discutidos en el capítulo anterior. El coeficiente de correlación lineal es 0.964. La ecuación de regresión $S_s = 0.621 + 0.334 \text{ Crs}$ describe el fenómeno adecuadamente. La desviación standard a esta ecuación es 0.802.

GRÁFICA N° 6

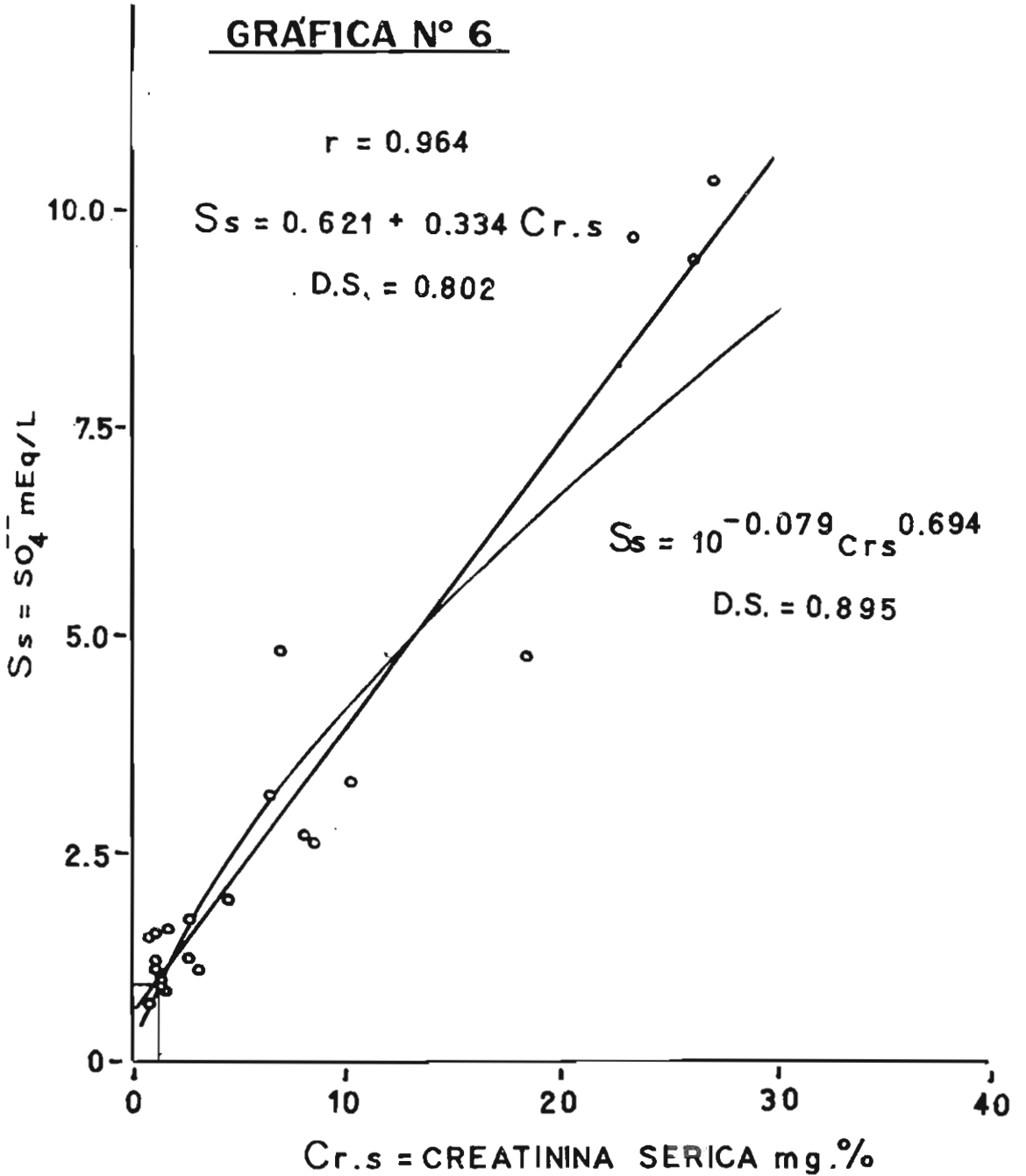
$r = 0.964$

$$S_s = 0.621 + 0.334 Cr.s$$

D.S. = 0.802

$$S_s = 10^{-0.079 Cr.s} Cr.s^{0.694}$$

D.S. = 0.895



GRÁFICA N° 7

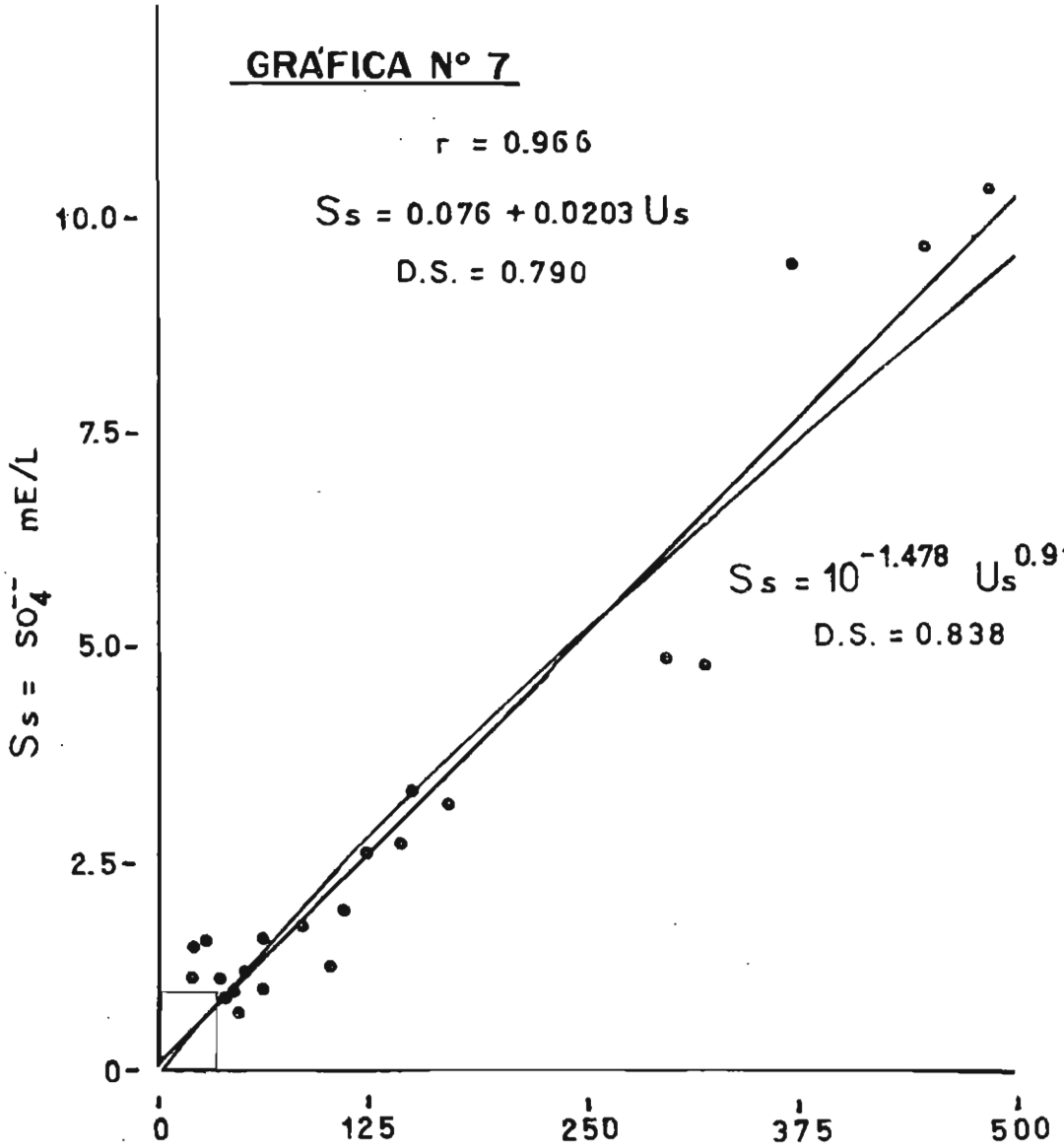
$r = 0.966$

$S_s = 0.076 + 0.0203 U_s$

D.S. = 0.790

$S_s = 10^{-1.478} U_s^{0.911}$

D.S. = 0.838



$U_s = \text{UREA SERICA mg.\%}$

La ecuación hiperbólica es:

$$S_s = 10^{0.076} C_{rs}^{0.604}$$

con una desviación standard de 0.895.

Puede verse que como en el caso anterior, ambas líneas se superponen y describen el fenómeno adecuadamente. Es también difícil decidirse a escoger una. Las desviaciones standard de ambas, muy parecidas, son también índice de la semejanza de ambas fórmulas.

VI.— *Relación funcional entre las concentraciones séricas de sulfatos inorgánicos y de urea.*

La figura N^o 7, resume este estudio. Los métodos matemáticos son los descritos anteriormente en el párrafo dedicado a Us en función de C_{rs}. El coeficiente de correlación lineal fué de 0.966, el más alto de este estudio correlativo. La ecuación lineal fué $S_s = 0.076 + 0.0203 U_s$. La desviación standard de esta ecuación fué de 0.790. La ecuación hiperbólica fué $S_s = 10^{1.478} U_s^{0.911}$. La desviación standard de esta ecuación fué de 0.838.

Si el valor 0.911 (exponente) hubiera sido 1.00, la ecuación hubiera sido lineal. Nuevamente puede verse la coincidencia de ambas líneas de regresión y la dificultad en escoger la mejor. Se observa, asimismo, que ambas ecuaciones predicen valores muy cercanos a 0 para cada variable cuando la otra es 0. Debemos notar aquí sin embargo, que cuando empleamos la ecuación hiperbólica, la naturaleza logarítmica de la relación no permite emplear el valor 0 en las variables ya que no existe el logaritmo de 0. Debemos notar también que la línea de regresión logarítmica es tan cercana a la linealidad, que para fines prácticos puede tomarse como lineal y coincidente con la calculada directamente.

La desviación standard de la ecuación lineal, menor que la correspondiente a la ecuación hiperbólica, favorece a la primera. Podríamos aceptar, simplificando la relación funcional, que entre estas dos variables la relación es de tipo $Y = kX$ o sea una simple proporcionalidad.

DISCUSION

El objeto principal de este trabajo ha sido la evaluación cuantitativa de las relaciones que existen entre la insuficiencia glomerular y las concentraciones séricas de urea, creatinina y sulfatos inorgánicos. Como el trabajo era de tipo descriptivo, hemos usado ecuaciones empíricas para correlacionar las variables en estudio. Aunque hemos hecho una descripción somera de los métodos matemáticos y estadísticos empleados, remitimos al lector interesado a la publicación sobre Ecuaciones Empíricas, hecha por los hermanos Guillermo y José Whittembury (9), miembros de este laboratorio el primero, y del Instituto de Biología, el segundo.

El interés por el estudio cuantitativo de la función renal nace en Francia con Ambard (2), para, luego, extenderse a todo el mundo científico. En nuestro medio, el profesor Carlos Monge M., (10), introdujo el enfoque cuantitativo en nefropatías, poco tiempo después de que Ambard señalase sus famosas relaciones funcionales entre el contenido de urea en la sangre y en la orina. Manuel Castañeda (11) en 1915, en su tesis para el doctorado, hizo una extensa exposición de sus conocimientos adquiridos al lado de Ambard y otros notables investigadores franceses, sorprendente por la claridad de los conceptos cuantitativos. En lo concerniente al campo de la Urología, el autor insiste en la importancia de cuantificar la función renal para evaluar el estado del paciente urológico. A quien le pareciese exagerado, en su aspecto matemático, nuestro trabajo, le haríamos la observación de que si hace más de cuarenta años se hablaba en el Perú, con familiaridad, de raíces cuadradas, de las concentraciones de urea en la orina, de cantidad total de urea en el organismo, de constantes y de balance cuantitativo de urea, etc., etc. no es de sorprender, por lo tanto, que las fórmulas matemáticas empleadas actualmente, en la medida de la función renal, aparezcan multiplicadas y mejor elaboradas.

El presente estudio ha sido precedido de otros, hechos en este laboratorio, que prepararon el terreno hacia un intento de elaboración de una teoría matemática que permitiera predecir con certeza el comportamiento de los principales metabolismos terminales en el curso de la insuficiencia renal glomerular. Así, en 1956, Fernández (1) publicó su tesis de Bachiller sobre la depuración de creatinina endógena y urea en el hombre normal. En 1957, aparecieron las tesis de Zoila Baldwin (12) sobre "La depuración de creatinina endógena y urea y la eliminación de rojo de fenol en la mujer adulta normal" y la de Gamarra

(13), sobre el "Volumen urinario y eliminación de sodio, potasio y creatinina en 24 horas". En 1958, Edda Horna (14) presentó otra, cuyo material humano ha servido de base al presente trabajo. En ella se estudia las relaciones funcionales entre creatinina urinaria y sérica. Esta tesis ha servido de base para una publicación nuestra (15) que inició el presente trabajo. En 1958, Whittembury y nosotros hemos publicado (15) un estudio cuantitativo sobre un nuevo modelo de riñón artificial. La similitud entre el filtro glomerular y la membrana dializadora de celofán, empleada en el riñón artificial, nos permitieron establecer para éste fórmulas matemáticas que antes se habían aplicado únicamente a problemas biológicos.

Los datos recogidos y el análisis estadístico nos han permitido establecer las siguientes correlaciones: a) Relación funcional entre la depuración de creatinina y los índices de insuficiencia renal escogidos; b) Predicción de la depuración de creatinina endógena, conociendo las cifras séricas de creatinina, urea y sulfatos inorgánicos; c) Relación funcional de la eliminación urinaria y los índices con sus valores séricos y con la depuración de creatinina; d) Relación funcional de los índices escogidos entre sí.

Hemos finalizado esta discusión con algunas observaciones de carácter teórico y práctico que se desprenden de las correlaciones estudiadas. Hacemos hincapié en que el método de estudio empleado es un arma de grandes potencialidades para el establecimiento futuro de las características bioquímicas, fisiológicas y clínicas de la insuficiencia renal glomerular.

Deseamos incluir aquí la indicación bibliográfica de trabajos relacionados con la insuficiencia renal hechos en nuestro medio. Ellos son los del doctor Alejandro Higginson (17, 18) y el del doctor Sergio Bernal (19). En su tesis para Bachiller, el doctor Higginson hace una extensa revisión de los métodos de exploración de la función renal más empleados en aquella época. En su tesis para el doctorado, propone como prueba de función renal en el paciente que debe ser prostatectomizado, la determinación urinaria de urea hecha durante algunos días consecutivos al primer tiempo operatorio (talla vesical). El autor considera esta prueba como de gran valor pronóstico en cirugía prostática.

- a) *Relación funcional entre la depuración de creatinina endógena y las cifras séricas de creatinina, urea y sulfatos.*

En el capítulo de resultados, hemos visto que:

$$C_{rs} = 10^{1.573} D^{0.700}$$

$$U_s = 10^{2.735} D^{-0.586}$$

$$S = 10^{1.013} D^{-0.534}$$

o sea que las tres variables estudiadas son funciones hiperbólicas de la depuración de creatinina endógena.

La hipérbola equilátera rotada -45° ó hipérbola rectangular tiene por ecuación:

$$Y \times X = A, \text{ donde } A = \text{constante.}$$

Esta ecuación puede escribirse así:

$$Y = A/X = AX^{-1}$$

La cual traducida al lenguaje ordinario, significa que existe una relación inversa entre las variables Y y Z.

Llamamos ecuaciones hiperbólicas a aquellas que son de la forma

$$Y = AX^{-k}$$

donde k es una constante.

En la literatura encontramos referencias tales como las de Gamble (20), las de Goldring y Chasis (21), y otras en las cuales se hace mención de esta relación pero no con un estudio cuantitativo preciso que es lo que nosotros hemos llevado a cabo en este trabajo.

Creemos que nuestra descripción cuantitativa es de valor, pues permite estudiar la ley matemática que rige el acúmulo de tres productos terminales del metabolismo cuya eliminación se hace principalmente por vía renal.

Las ecuaciones estudiadas representan funciones continuas y carecen de máximo y de mínimo, lo que significa que el acúmulo de las sustancias estudiadas en el suero, se hace en forma gradual en el curso de la insuficiencia renal, representada por el descenso progresivo de la depuración de creatinina endógena. La importancia de este comportamiento es muy grande, ya que no podemos dar un límite preciso a la caída de la función renal, por debajo del cual las cifras séricas comiencen a elevarse. Algunos autores afirman, por ejemplo, que debajo del 25% del valor normal de la función renal, las cifras se elevan rápidamente. Este nivel arbitrario no tiene significado matemático. Hay

una forma, sin embargo, de abordar el problema utilizando un criterio estadístico con el objeto de fijar límites arbitrarios, tanto a la depuración de creatinina endógena como a la cifra sérica. Esto es lo que hemos llevado a cabo en las figuras 1, 3, 4 y 5. Hemos considerado como normal las cifras de la media \pm dos veces la desviación standard, tanto para la depuración de creatinina como para las cifras séricas correspondientes a los grupos de sujetos normales estudiados en este laboratorio.

En la gráfica 1, podemos ver que la depuración de creatinina baja hasta un valor de 83 cm³/m, antes de que la cifra sérica de creatinina se eleve por encima de su valor máximo normal. Como el valor mínimo normal de la depuración de creatinina es de 89 cm³/m, se observa que la caída de la depuración de creatinina compatible con cifras normales de creatinina sérica es realmente insignificante.

En el caso de la urea, Fig. 3, no sucede esto, ya que la curva abandona los valores normales de la cifra sérica casi inmediatamente después que la depuración de creatinina ha bajado de su cifra media.

En el caso de los sulfatos, Fig. 4, las cifras séricas se elevan inmediatamente después que la depuración de creatinina endógena ha alcanzado su valor mínimo.

Podemos ver, entonces, que de una manera general no existe disminución apreciable de la función renal que no vaya acompañada de una elevación en la sangre de los índices estudiados.

Con frecuencia nos preguntamos cual es la primera sustancia que se eleva en la insuficiencia renal por encima de su valor normal. Las gráficas que acabamos de ver muestran que la urea y los sulfatos suben antes que la creatinina, que lo hace con cierto retraso. Es pues posible establecer, desde este punto de vista, que probablemente la urea y los sulfatos constituyen el mejor índice de insuficiencia renal temprana, pero las diferencias son pequeñas y no creemos que tengan gran valor en la Clínica.

Existe en la literatura trabajos en los cuales se señala el hecho de que la función renal puede disminuir grandemente antes de que se eleven las cifras de urea y creatinina en la sangre por encima de su valor normal. Señalemos entre ellas el de McKay (22) y el de Van Slyke y colaboradores (23). En estos casos, no se ha empleado el rigor estadístico del nuestro y es evidente que esta es la causa de la discrepancia. Es interesante anotar que Goldring y Chasis (21) llegan a una conclusión semejante a la nuestra en lo que respecta al acúmulo de urea, basados en un trabajo semicuantitativo pero muy analizado.

b).— *Predicción de la depuración de creatinina endógena conociendo las cifras séricas de creatinina, urea y sulfatos inorgánicos*

Como era de gran interés práctico estudiar las posibilidades de predecir la función renal partiendo de las cifras séricas, estudiamos las ecuaciones de regresión que relacionan a la cifra sérica, tomada como variable independiente, con la depuración de creatinina.

Steinitz y Turkand (24), han enfocado este problema estudiando la relación entre D y Crs. Para ellos, el producto D x Crs es una constante. Para determinarla, estudiaron el valor de este producto en 160 casos y luego tomaron la media cuyo resultado fue 86. Empleando este valor y dividiéndolo por Crs, encuentran D. Si aceptamos que D x Crs = constante, de hecho, aceptamos que la relación funcional es una hipérbola equilátera perfecta, lo que no está de acuerdo con nuestros resultados. La gráfica hecha por estos autores para describir esta relación funcional empleando la constante 86, no sigue el fenómeno con exactitud y revela las limitaciones de este método de enfoque cuantitativo.

Empleando una ecuación de regresión de tipo hiperbólico tal como lo hemos hecho nosotros, Effersøe (8) ha demostrado que esta predicción es posible con un error aproximado de 20% pero solamente cuando se trabaja con casos de nefropatía crónica en estado de estabilización de la cifra de creatinina sérica. Nuestro grupo de pacientes es más representativo del material humano que generalmente vé el médico en su trabajo hospitalario diario.

Las desviaciones standard de estas ecuaciones nos permiten concluir que cuando, se intenta predecir la depuración de creatinina partiendo de la concentración sérica de creatinina, el error es de 53% y -38%. Cuando la predicción se hace a partir de la cifra sérica de sulfatos inorgánicos, el error es de 69 y -41%. Cuando la predicción se hace a partir de la cifra sérica de urea, el error es de 74% y -42%.

Las desviaciones standard de las respectivas ecuaciones de regresión y, por lo tanto, los errores de predicción, son siempre mayores al predecir la función renal, partiendo de los índices que cuando se hace la predicción contraria. Esto es perfectamente lógico desde el punto de vista fisiológico, ya que todo cambio en la función renal traduce un cambio de los índices, pero, lo contrario no es cierto, puesto que podemos variar la concentración de los índices por cambios metabólicos, sin que ésto altere la función renal. Si tomamos en cuenta, exclusivamente, los errores de predicción, el mejor indicador de la insuficiencia renal es la creatinina y el peor es la urea. Desgraciadamente, los errores

de predicción son muy grandes en todos los casos, aún para fines clínicos.

c) *Relación funcional de la eliminación urinaria de creatinina, urea y sulfatos inorgánicos con las cifras séricas respectivas y con la depuración de creatinina.*

Conociendo la ecuación $D = (OV)/S$, podemos estudiar $D = f(S)$ u, $(OV) = f(S)$, donde S representa la cifra sérica correspondiente y (OV) la eliminación urinaria de los índices en estudio.

Hemos estudiado la depuración de creatinina como medida de la función glomerular cuya ecuación, $D = (OV)/Cr_s$ permite despejar (OV) en función de D y Cr_s . Como otros autores que se han ocupado de este problema han empleado la relación $D = f(Cr_s)$, nos ha parecido conveniente insistir especialmente sobre ella en esta parte del estudio.

En el capítulo de resultados, hemos estudiado la relación que existe entre la eliminación urinaria absoluta de creatinina (OV) y la cifra sérica de creatinina, Fig. 2. Señalamos que esta relación era hiperbólica y demostraba un rápido descenso de (OV) para los valores de Cr_s cercanos a lo normal, para luego permanecer (OV) casi invariable cuando Cr_s era muy alto. El hecho de que (OV) decline en la insuficiencia renal, ha sido señalado por Steinitz y Turkand (24), Goldman (25) y Effersøe (8). De estos autores, el único que ha hecho un estudio estadístico y analítico minucioso es Goldman, empleando en sus cálculos la ecuación de la recta. Habiendo nosotros señalado la naturaleza logarítmica de esta relación, los datos de Goldman no pueden ser interpretados con precisión.

No podemos ofrecer en el momento presente una explicación satisfactoria para este comportamiento de la eliminación urinaria de creatinina. Parecería que se inhibe su formación al comienzo de la insuficiencia renal. Como nosotros no hemos estudiado sujetos en estado de balance tal como lo ha hecho Effersøe, es interesante hacer un comentario sobre sus hallazgos para compararlos con los nuestros. La ecuación hallada por Effersøe es $\log D = 1.90 - 1.09 \log Cr_s$. Si despejamos (OV) en esta ecuación, tal como lo hiciéramos en la nuestra, encontramos que $(OV) = 1.90 \times Cr_s^{-0.09}$. Puede verse que la relación es también logarítmica, pero que el exponente de Cr_s es menor. Si el exponente fuera 0, $(OV) = 10^{1.90}$ o sea constante. Aparece así, entonces, que Effersøe encuentra menor caída de la eliminación urinaria absoluta (OV)

de creatinina que nosotros. Esto se podría explicar porque él ha trabajado con sujetos con cifras estables de creatinina sanguínea por un período largo y, por lo tanto, ha evitado el fenómeno de acúmulo progresivo de creatinina en los líquidos corporales, que probablemente ha ocurrido en nuestros casos. Es evidente que en este aspecto del estudio, los datos de este autor tienen más valor que los nuestros desde un punto de vista teórico.

Como no hemos estudiado la depuración de urea ni la de sulfatos inorgánicos, acudimos a la literatura en busca de datos adecuados. Hemos hallado diversos trabajos en los que se estudia la depuración de urea en sujetos con insuficiencia renal, pero sólo uno de ellos se prestaba a un estudio comparativo con el nuestro. Hecho en 1927 por McKay (22), aparecen en él medias correspondientes a 10 intervalos de grupo de un total de 100 determinaciones. Estas medias nos han permitido estudiar la ecuación de regresión que relaciona D con U_s .

$$D = 10^{4.108} U_s^{-1.490}$$

A partir de esta ecuación hemos podido calcular (OV)

$$(OV) = 10^{4.108} U_s^{-1.490}$$

Podemos ver entonces que (OV) declina cuando U_s aumenta. Se repite así el fenómeno descrito en el caso de la creatinina. Las mismas observaciones que hemos hecho para ésta son válidas en el caso de la eliminación urinaria de urea.

En el caso de los sulfatos inorgánicos, existe un excelente artículo de Macy (26) en el cual se estudia la depuración de sulfatos en sujetos con grados diversos de insuficiencia renal. La inspección de las cifras revela que la depuración de sulfatos puede bajar grandemente sin que se presente una elevación sistemática en la cifra sérica. Sólo en casos de extrema reducción de la depuración de sulfatos inorgánicos, se señalan cifras altas. No nos fue posible establecer una relación cuantitativa, dada la dispersión de los datos. Sin embargo, el hecho de que la depuración de sulfatos puede bajar sin que cambie apreciablemente la cifra sérica, revela que (OV) baja paralelamente. Como en este caso, la cifra sérica no se ha ido acumulando progresivamente, debemos concluir que (OV) baja por menor producción en el organismo. Este dato es de mucho valor porque no sólo concuerda con los resultados obtenidos en el estudio de la creatinina y de la urea, sino que tiene a su favor el no existir la posibilidad de error introducido por el acúmulo progresivo en los líquidos corporales del índice en estudio.

Si es efectivo que hay inhibición de la formación de metabolitos terminales en el curso de la insuficiencia renal, se plantearía un problema metabólico de gran interés a los estudiosos de la uremia. La regulación extrarenal de la uremia sería un corolario desprendido de estas observaciones. Debemos anotar aquí, sin embargo, que el problema no debe ser visto con ligereza, ya que los requerimientos protéicos en la insuficiencia renal crónica están aumentados, como lo ha señalado recientemente Herndon y colaboradores (27) confirmando trabajos anteriores de la literatura.

El estudio de las relaciones funcionales entre la eliminación urinaria de los índices estudiados y la función renal, estimuló nuestro interés para investigar en qué forma se restablece el equilibrio, una vez que la función renal ha pasado de un determinado valor a otro más bajo. Podemos considerar a la cifra de concentración sérica, S , de los índices estudiados, como la resultante de un equilibrio dinámico establecido por el juego de tres variables principales: La carga, C , que se ofrece al riñón; la eliminación urinaria de esta carga, (OV) , y la depuración, D . Cuando D disminuye a un nuevo valor y permanece allí constante, (OV) disminuye también y en consecuencia S , tiende a aumentar por retención en los líquidos corporales. Conforme S aumenta, (OV) aumenta también en forma paralela, para mantener la relación $D = (OV)/S = \text{constante}$. Llegará un momento en que (OV) aumente tanto que iguale a C y entonces se habrá alcanzado el equilibrio o balance; lo que significa que lo producido es eliminado, de modo que se mantiene una concentración sérica constante. Pero es importante hacer resaltar aquí que la teoría matemática predice que este equilibrio no podría alcanzarse jamás. En la realidad biológica esto no es así porque intervienen otros fenómenos fisiológicos reguladores, aparte de los descritos.

No es fácil visualizar este fenómeno si no se acude al planeamiento matemático y se expresan los resultados en forma gráfica. Para no hipertrofiar ese capítulo más allá de lo razonable, hemos dejado la derivación de las ecuaciones matemáticas para el Apéndice que aparece al final de nuestro trabajo. Aquí nos limitaremos a hacer uso de ecuaciones ya derivadas por nosotros previamente.

La relación funcional entre S y el tiempo t la hemos descrito por medio de la ecuación.

$$S = C/D - (C/D - S_0)e^{-D/V \times t}$$

Vemos aquí que cuando $t = 0$, $S = S_0$; cuando $t = \infty$, $S = C/D$. Como $S = (OV)/D$, es evidente que en este caso $(OV) = C$, o sea que el sistema ha alcanzado el equilibrio.

La Fig. 8, expresa gráficamente el fenómeno dinámico de aproximación al equilibrio. Está basada en un ejemplo ideal para acercarlos a la realidad fisiológica y clínica. Suponemos un hombre de 70 kilos cuyo volumen de agua corporal, V , es de 35 litros. Tiene una depuración de urea, D , de 70 cm^3/m (normal) y una cifra sérica de urea, S , de 30 $\text{mg}\%$. Su metabolismo produce 21 mg/m de urea, C . Estando en equilibrio, (OV) será también 21 mg/m . Este sujeto ideal presenta una brusca reducción de su depuración de 70 cm^3/m a 20 cm^3/m y permanece a este nuevo nivel. La gráfica describe los cambios experimentados en S y en (OV) en función del tiempo t . La abscisa representa t . La parte superior de la ordenada, representa S y la inferior (OV) . Cuando $t = 0$, vemos que S comienza en 30 $\text{mg}\%$ y (OV) , en 6 mg/m . Estos valores corresponden al momento preciso en que la depuración cayó instantáneamente de 70 cm^3/m a 20 cm^3/m . Obsérvese que tanto S como (OV) suben en forma similar y tienden a aproximarse a un límite superior que corresponde a 105 $\text{mg}\%$ para el caso de S y a 21 mg/m . en el caso de (OV) . La teoría matemática predice que estas curvas alcanzarán sus límites sólo en el infinito. Es interesante notar sin embargo, que a las 48 horas, (OV) ha llegado aproximadamente al 90% de su valor de equilibrio que es 21 mg/m y que corresponde a la carga C . En la parte correspondiente a la curva que describe a (OV) , vemos un área sombreada, representa el acúmulo total de urea que va quedando en el agua corporal conforme aumenta S . Esta área es la diferencia entre el área de carga, Ct y el área de eliminación que queda debajo de la curva $(OV) = f(t)$ y cuya expresión matemática simplificada es

$$Ct - \int_0^t (OV) dt$$

Vemos así, como a cada disminución de la función corresponde un estado de equilibrio dinámico complejo y que, de no intervenir fenómenos fisiológicos de regulación, el estado de balance no se alcanzaría jamás.

Estos fenómenos no aparecen fácilmente a la vista del fisiólogo y del clínico debido a lo limitado de nuestros conocimientos actuales. Creemos que el esquema teórico planteado por nosotros esclarece la relación funcional entre las variables más conocidas en la actualidad

y sirve de estímulo para la búsqueda de otras que indudablemente existen y que por ser más sutiles nos escapan.

d) *Relaciones funcionales entre las cifras séricas de creatinina, urea y sulfatos inorgánicos.*

Como viéramos en el capítulo de resultados, este estudio se llevó a cabo describiendo las relaciones entre urea y creatinina (fig. 5) entre sulfatos y creatinina (fig. 6) y entre sulfatos y urea (fig. 7).

Estas relaciones se definieron por medio de una ecuación lineal y de una ecuación hiperbólica, derivada al relacionar las tres variables en estudio con la depuración de creatinina. El hecho de que ambos métodos de cálculo dieran ecuaciones casi coincidentes, demuestra que el estudio estadístico, aunque hecho en pequeño número de casos, tiene valor. Hemos hecho notar también en el capítulo de Resultados, que es difícil decidirse a escoger como mejor la línea recta o la ecuación hiperbólica para describir estas relaciones. Como los coeficientes de correlación lineal son altos, podemos afirmar que existe una relación rectilínea entre las cifras de urea y creatinina, entre las cifras de sulfatos y creatinina y entre las cifras de sulfatos y urea. Esta descripción cuantitativa es de importancia teórica ya que resulta interesante comprobar como la falla de la función glomerular produce acúmulo de tres productos terminales del metabolismo de muy distinto origen bioquímico, de acuerdo a una relación elemental matemática.

Hamburger y Richet (28) y Masson, Crosnier y Richet (29), han insistido recientemente en la proporcionalidad existente entre el acúmulo de urea y el de sulfatos inorgánicos en el curso de la insuficiencia renal. Estos autores señalan el hecho interesante de que la proporcionalidad se mantiene cuando los pacientes son dializados con el riñón artificial. El hecho de que una membrana inerte no desequilibre una proporción existente entre dos metabolismos, habla a favor del acúmulo de éstos siguiendo leyes físico-químico elementales.

Desde un punto de vista práctico nuestros estudios revelan que los tres índices estudiados tienen el mismo valor como expresión general de insuficiencia renal. Como ya lo mencionáramos en el párrafo a) de la Discusión, encontrar el índice más precoz de insuficiencia renal, ha sido motivo de interés para médicos y cirujanos. Este punto ha sido revisado, en lo concerniente a creatinina y urea, por Peters y Van Slyke (30). En general, puede decirse que no existe una precocidad particular de uno de ellos, pero que la urea se eleva con mayor fre-

cuencia cuando hay causas extrarenales que actúan como factores desencadenantes de insuficiencia renal; lo que se debe probablemente a que en estos casos hay un mayor aporte de urea por excesivo metabolismo protéico, y, además, se favorece la reabsorción tubular por deshidratación con oliguria. Nuestras figuras 5, 6 y 7 muestran que las líneas de regresión hiperbólicas pasan muy cerca del punto formado por la intersección de los valores normales. Las líneas rectas se alejan más que las hiperbólicas, pero probablemente estas últimas son las más adecuadas para describir el fenómeno. Esto revela que en nuestro estudio no ha habido precocidad especial de ninguno de los índices estudiados.

En lo que respecta a los sulfatos inorgánicos, Wakefield, Power y Keith (31) en 1931, señalaron que la concentración sanguínea de estos iones, puede elevarse en sujetos con nefropatías, antes de que lo hagan la urea o creatinina. En 1939 (32), los mismos autores confirman sus hallazgos previos. El porcentaje de pacientes que presentaron este hecho sólo fué de 16.7% y en 6.6%, los pacientes presentaron una cifra de urea por encima de lo normal cuando la de sulfatos era normal.

Para otros autores, como Myers, Fine y Lough (33), el ácido úrico se acumula antes que la creatinina y ésta antes que la urea. Nosotros no tenemos experiencia con la determinación de ácido úrico en la insuficiencia renal, pero, tratándose de un metabolito terminal de gran importancia, estamos iniciando un trabajo de correlación entre este cuerpo y la depuración de creatinina.

De lo expuesto anteriormente, podemos concluir que, aunque es probable que algunos índices se acumulen precozmente en el curso de la insuficiencia renal, este acúmulo sólo es válido desde el punto de vista estadístico, pero no en el caso individual necesariamente. El médico debe aceptar el hecho indiscutible de que toda reducción de la filtración glomerular, va acompañada de una correspondiente retención de las sustancias que se eliminan por el filtro glomerular, pero que este acúmulo no es una buena medida de ella.

Creemos conveniente hacer un resumen de nuestras ideas acerca del empleo rutinario de la creatinina y de la urea sanguínea en la práctica médica y quirúrgica. Están basadas, en una larga experiencia adquirida en su empleo en servicio médico y quirúrgico y en las técnicas químicas empleadas en su determinación. Anotaremos aquí de paso, haber demostrado que los extractos glicerinados de semillas de sandías peruanas son una excelente fuente de ureasa (34).

Como medida aproximada y rutinaria de función renal, preferimos a la creatinina por las siguientes razones: a) haberse demostrado en este trabajo, que la creatinina sérica presenta menor error de predicción de la filtración glomerular; b) haberse establecido previamente en este laboratorio, que el coeficiente de variación de las cifras normales de creatinina es menor que el correspondiente a las de urea; c) conocerse que la dieta influye menos en la cifra de creatinina; d) constituir la determinación química, aunque menos específica, una medida suficientemente aproximada. Nuestra experiencia y la de otros han permitido observar innumerables errores por descuidos técnicos ocurridos en la determinación de la urea y no así en la de creatinina; e) ser esta determinación más rápida, más sencilla y menos costosa. La urea urinaria es además fácilmente descompuesta por acción bacteriana.

Recordaremos aquí, sin embargo, que, tal como lo hemos demostrado en este trabajo, no parece ser deseable usar la creatinina como medida de predicción de la función renal por la gran magnitud del error que esta predicción envuelve. El médico debe conformarse con el hecho de que una elevación de la creatinina sérica por encima de lo normal, indica casi siempre insuficiencia renal.

Consideramos, de otro lado, que la determinación de urea sérica conserva todo su valor como índice de metabolismo protéico. A determinada función renal, la cifra de urea variará en función del metabolismo protéico y así veremos que ésta puede elevarse en presencia de fiebre, destrucción de proteínas por "stress" quirúrgico etc., cuando la función renal no ha cambiado.

La determinación de creatinina, como índice de insuficiencia renal y la de urea, como índice de metabolismo protéico, deben asociarse en forma racional de acuerdo a las necesidades de la clínica y teniendo siempre presente lo relativo de su valor cuantitativo.

Haugen y Blegen (35), de Noruega, son partidarios del empleo de la depuración de creatinina y de la concentración sanguínea de creatinina en la clínica. Han publicado un trabajo de generalización en Estados Unidos con el fin evidente de introducir sus ideas en el medio médico de este país donde el empleo de la urea predomina por razones de tradición y tal vez sentimentales como afirman estos autores. En los países escandinavos, se emplea casi exclusivamente la creatinina en el trabajo clínico.

- e) *Observaciones sobre el significado fisiológico y bioquímico de las correlaciones estudiadas y potencialidades futuras de este tipo de estudios.*

La concentración de los índices de insuficiencia renal estudiados depende en cada momento del balance que resulta entre la eliminación renal y el aporte al riñón producido por el inerecra exógeno y el metabolismo. El hecho de encontrarse una buena correlación entre la función glomerular y la cifra sérica de los tres índices estudiados, habla a favor de una apreciable constancia en el aporte al riñón de las sustancias en estudio. Como la creatinina y la urea son sustancias terminales, es más fácil suponer que cuando falla la función glomerular, estas sustancias se acumulen en relación cuantitativa con ella. Pero en el caso de los sulfatos, tal constatación es extraordinaria, ya que ellos constituyen un importante anión intracelular con muy baja concentración extracelular. Esta gradiente intra-celular presupone un mecanismo enzimático y físico-químico complejo que la mantenga y era de esperarse, por estas razones, que no se encontraría buena correlación entre la función glomerular y la concentración sérica de los sulfatos y sin embargo, nuestros resultados muestran el hecho llamativo de esta buena correlación y aún mejor que la correspondiente a la urea. Parecería que los riñones ejercen el papel dominante en la regulación de la concentración sérica de sulfatos y no las células generales del organismo.

El hallazgo de Hamburger y Richet (28), y de Masson, Crosnier y Richet (29), de una proporcionalidad constante entre las cifras de urea y sulfatos en el suero, antes y después de la diálisis, habla a favor de la regulación de estos metabolismos siguiendo leyes físico-químicas elementales.

La buena correlación de los índices con la función glomerular no llama la atención, ya que estos tres metabolismos son manejados por mecanismo glomerular principalmente. Lotspeich (36) ha demostrado que los sulfatos presentan una capacidad de reabsorción tubular (T_m) muy pequeña en los perros y es probable que en el hombre también ocurra cosa igual. Esto explicaría por qué la función glomerular es la preponderante en su eliminación. La urea, cuya reabsorción pasiva tubular es conocida, es la que menor correlación presenta con la función glomerular.

Creemos que este método de estudio clínico es un arma interesante para futuras investigaciones y los miembros de este laboratorio hemos comenzado a planear nuevos trabajos que correlacionen otros pro-

ductos del metabolismo intermediario, como son: el fósforo, el ácido úrico, el magnesio, etc., con la función glomerular.

CONCLUSIONES

1.— Hemos descrito la relación funcional existente entre la depuración de creatinina endógena y las cifras séricas de creatinina, urea y sulfatos inorgánicos, por medio de ecuaciones empíricas de tipo hiperbólico, de expresión general:

$$Y = AX^k$$

2.— Nuestros estudios revelan que, cuando los índices de insuficiencia renal estudiados se someten a un tratamiento preciso de orden estadístico, no aparece el hecho señalado en la literatura de una disminución apreciable de la función renal sin elevación coincidente de las cifras séricas de los índices.

3.— Los errores de predicción de la depuración de creatinina endógena, partiendo de la cifra sérica de creatinina, urea y sulfatos inorgánicos, por ser grandes, no hacen recomendable esta predicción en la práctica clínica.

4.— Las cifras séricas de creatinina, urea y sulfatos inorgánicos guardan entre sí relaciones muy cercanas a la línea recta. Partiendo de la relación funcional existente entre la depuración de creatinina endógena y las cifras séricas de los índices en estudio, hemos derivado ecuaciones de tipo hiperbólico que describen estas relaciones satisfactoriamente, en el margen de variación de nuestros resultados.

5.— La eliminación urinaria de creatinina, urea y sulfatos inorgánicos, disminuye en el curso de la insuficiencia renal. Esta reducción no parece debida, únicamente, a la retención en los líquidos corporales de los metabolitos estudiados, sino también a una probable disminución de la velocidad de producción.

6.— Nuestro estudio revela que existen leyes sencillas que rigen el acúmulo de sustancias terminales del metabolismo intermediario en el curso de la insuficiencia renal glomerular. Este hallazgo simplifica la interpretación de los fenómenos bioquímicos que ocurren en el organismo cuando los glomérulos disminuyen en su capacidad de filtración.

Con el objeto de esclarecer el problema del restablecimiento del equilibrio de la concentración de metabolitos en los líquidos corporales cuando la función renal ha cambiado de valor, hemos derivado ecuaciones que establecen la relación funcional entre las concentraciones séricas y el tiempo, y entre la eliminación urinaria y el tiempo.

Estas ecuaciones son:

$$S = (C/D - S_0)e^{-(D/V)t}$$

$$(OV) = C - [C - (OV)_0]e^{-(D/V)t}$$

El acúmulo de metabolitos en el organismo después de establecida la insuficiencia renal está descrita por la ecuación:

$$R = Ct - \int_0^t (OV)dt$$

cuya solución es:

$$R = V/D (1 - e^{-(D/V)t}) [C - (OV)_0]$$

Para tiempo infinito esta ecuación se reduce a:

$$R = V/D [C - (OV)_0]$$

Estas ecuaciones permiten ver que a cada disminución de la depuración corresponde un estado de equilibrio dinámico complejo y que, de no intervenir fenómenos fisiológicos de regulación, el estado de balance no se alcanzaría jamás.

A P E N D I C E

Derivaciones de las ecuaciones que establecen:

$$S = f(D) \quad \text{y} \quad (OV) = \phi(D)$$

Existen estudios de tipo cuantitativo en los cuales se derivan ecuaciones relacionadas con las desarrolladas en este trabajo. Mencionaremos las de Domínguez (37, 38, 49, 41), que estudia principalmente la dinámica de absorción y eliminación de sustancias inyectadas en el organismo; la de Wolff (42), que estudia las leyes que rigen la eliminación de sustancias a través del riñón artificial y las de Newman (43), con quien colaboramos en el Johns Hopkins Hospital.

GRÁFICA Nº 8

PESO = 70 K.

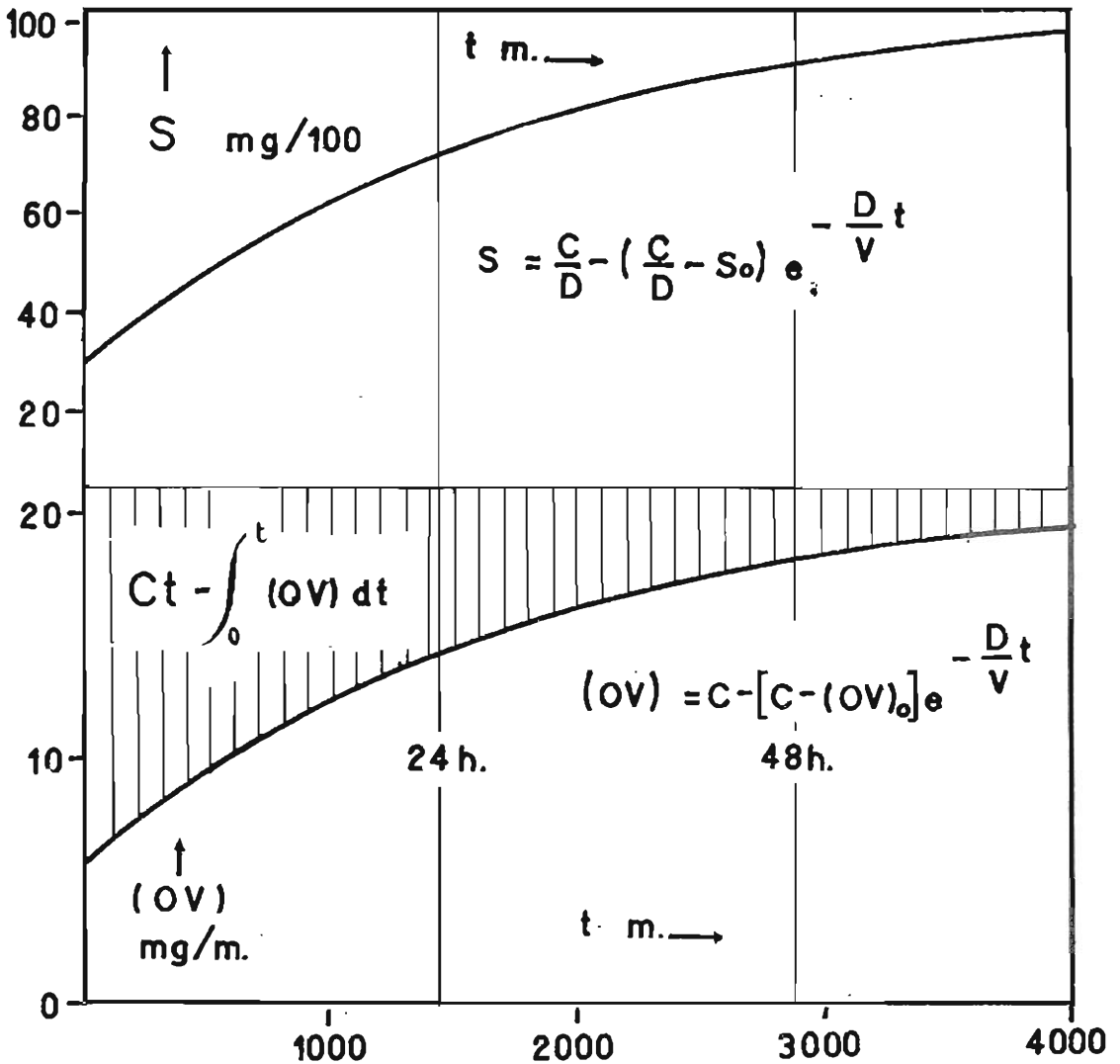
V = 35 L.

D = 70 cm³/m. — 20 cm³/m

C = 21 mg/m.

(OV) = 21 mg/m. — 6 mg/m.

S = 30 mg/100



Newman estableció la relación $S = f(D)$ para sustancias ajenas al organismo, que son inyectadas rápidamente en un solo tiempo. Como nosotros hemos trabajado con sustancias endógenas, cuya formación constituye un proceso continuo, se hacía necesaria una modificación de la ecuación diferencial planteada por él, como punto de partida de la derivación. Esta ecuación se basa en que, por definición, la derivada de la masa total de la sustancia en estudio con respecto al tiempo, es la eliminación urinaria de dicha sustancia en la unidad de tiempo. Nosotros definimos esta derivada como la diferencia entre la carga ofrecida al riñón de la sustancia en estudio y su eliminación urinaria. Nuestro planteamiento conduce a una ecuación más completa que la de Newman y de aplicación más general en estudios funcionales renales.

Las ecuaciones planteadas presuponen que las sustancias en estudio son producidas a una velocidad constante, no son eliminadas por vía extrarenal ni metabolizadas y carecen de dintel renal. Es evidente, que en la práctica, estas ecuaciones serán más valederas cuanto más cumplan las sustancias en estudio con las condiciones impuestas por la teoría matemática.

NOMENCLATURA:

M = masa total de la sustancia en estudio.

V = volumen de distribución de la sustancia en estudio.

S = concentración de la sustancia en V.

t = tiempo.

(OV) = eliminación urinaria en la unidad de tiempo.

C = carga ofrecida al riñón de la sustancia en estudio.

D = depuración de la sustancia en estudio.

R = retención de la sustancia en estudio, en V.

Ecuación fundamental:

$$dM/dt = C - (OV)$$

como $M = VS$ y $V = \text{constante}$

$$VdS/dt = C - (OV)$$

Multiplicando y dividiendo por S

$$VdS/dt = C - DS$$

$$dS/(C - DS) = dt/V$$

Para obtener $S = f(t)$, integramos entre límites 0 y t .

$$\int_0^t dS/(C-DS) = \int_0^t dt/V$$

La integración, en su forma exponencial nos permite escribir:

$$S = C/D - (C/D - S_0)e^{-(D/V)t}$$

Esta ecuación permite ver que cuando $t = 0$, $S = S_0$ y

cuando $t = \infty$, $S = C/D$. Como $S = (OV)/D$, es evidente que

cuando $t = \infty$, $S = (OV)$, o sea que el sistema ha alcanzado el equilibrio.

Esta ecuación nos permite también calcular $(OV) = \phi(t)$

$$(OV) = C - [C - (OV)_0]e^{-(D/V)t}$$

Esta ecuación permite ver que cuando $t = 0$, $OV = (OV)_0$ y cuando $t = \infty$, $(OV) = C$ como ya lo acabamos de demostrar.

El acúmulo de metabolitos en los líquidos corporales, después de establecida la insuficiencia renal, está descrito por la ecuación.

$$Ct - \int_0^t (OV)dt$$

que nos permite calcular el área de retención, R , (área sombreada de la figura 8).

Como conocemos $(OV) = f(t)$, podemos escribir

$$R = Ct - \int_0^t \{C - [C - (OV)_0]e^{-(D/V)t}\}dt$$

cuya solución es:

$$R = V/D (1 - e^{-(D/V)t}) [C - (OV)_0]$$

Esta ecuación nos permite ver que cuando

$$t = 0, R = 0 \text{ y cuando } t = \infty,$$

$$R = V/D [C - (OV)_0]$$

BIBLIOGRAFIA

- 1)—FERNANDEZ Ñ., J.: La Depuración de Creatinina "Endógena" y Urea en el hombre normal. Anales Fac. Med. Lima, 41, 12, 1958.
- 2).—AMBARD, L. y WEILL, A.: Les Lois numeriques de la sécrétion renale de l'uree et du chlorure de sodium J. Physiol. Path. Gen. 14: 753, 1912.

- 3).—AUSTIN, J. H., STILLMAN, E., y VAN SLYKE, D. D.: Factors governing the excretion rate of urea. *J. Biol. Chem.* 46: 91, 1921.
- 4).—DOMINGUEZ, R.: En *Methods in Medical Research*, Chicago, The Year Book Publishers, 1952. Vol. 5.
- 5).—CONWAY, E. J.: *Microdifusion Analysis and Volumetric Error*. London. Crosby Lockwood & Son Ltd. 1950.
- 6).—POWER, M. H. y WAKEFIELD, E. G.: A volumetric benzidina method for the determination of inorganic sulfatos in serum. *J. Biol. Chem.* 123; 665, 1938.
- 7).—YUIJAN E., C.: Contribución al estudio del índice de depuración uréica de Van Slyke, en normales. Tesis Br. Fac. Med. Lima, 2387, 1952.
- 8).—EFFERS ϕ E, P.: Relationship between endogenous 24 hours creatinine clearance and serum creatinine concentration in patients with chronic renal disease. *Acta Médica Scand.* 156: 429, 1957.
- 9).—WHITTEMBURY, G. y WHITTEMBURY, J.: Ecuaciones Empíricas. *Anales Fac. Med. Lima*, 40: 315, 1957.
- 10).—MONGE, C.: Los síndromes funcionales del mal de Bright. *Revista de la Sociedad Médica Unión Fernandina y Centro de Estudiantes de Medicina*, Nº 1, 2, 3, 4.— 1924.
- 11).—CASTAÑEDA, M.: Exploración de la función uréica renal en Cirugía. Tesis. Dr. Fac. Med. Lima, 13. 1915.
- 12).—BALDWIN, Z.: La Depuración de Creatinina Endógena y Urea y la Eliminación del Rojo de Fenol en la mujer adulta normal. Tesis. Br. Fac. Med. Lima. 4005, 1957.
- 13).—GAMARRA A., M.: Volumen urinario y eliminación de sodio potasio y creatinina en 24 horas. *Anales Fac. Med. Lima* (en prensa).
- 14).—HORNA C., E.: La Depuración de Creatinina Endógena, la concentración de Creatinina en el suero, la eliminación urinaria de Creatinina Endógena, la eliminación urinaria de Roja de Fenol. Un estudio de la correlación entre estas variables fisiológicas. Tesis Br. Fac. Med. Lima. 4356. 1958.
- 15).—MONGE C., C.; RAMIREZ V., M.; FERNANDEZ Ñ., J. y HORNA, C. E.: Relationship between serum creatinine with endogenous creatinine clearance and urinary creatinine. *Acta Physiol. Lat. Amer.* (en prensa).
- 16).—WHITTEMBURY M., G.; FERNANDEZ Ñ., J.; RAMIREZ V., M. y MONGE C., C.: On the artificial kidney I.— Testing of the disposable Kolff - Coil kidney. *Acta Physiol. Lat. Amer.* 8: 1, 1958.
- 17).—HIGGINSON, A.: Valor de las pruebas funcionales del riñón, en el pronóstico operatorio del prostático. Tesis Br. Fac. Med. Lima, 818. 1928.
- 18).—BERNALES E., S.: Uremia y Medicina Legal. *Actualidad Médica Peruana* 7: 228, 1941.
- 19).—BERNALES E., S.: Uremia y Medicina Legal. *Actualidad Médica Peruana*. 7: 228, 1941.
- 20).—GAMBLE, J. L.: *Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid*. ed. 5, Harvard University Press. 1947.

- 21).—GOLDRING, W. y CHASIS, H.: Hypertension an Hypertensive. Disease New York. The Commonwealth Fund. 1944.
- 22).—MACKAY, E. H. y MACKALL L. L.: The relation between the blood urea concentration and the amount of functioning renal tissue, J. Clin. Invest. 4: 127, 1927.
- 23).—VAN SLYKE, D. D., Mc INTOSH, J. MOLLER, E. HANNON, R. R. y JOHNSTON, C.: Studies of urea excretion. VI Comparison of the blood urea crearence with certain other measures of renal function. J. Clin. Invest. 8. 357, 1930.
- 24).—STEINITZ, K. y TURKAND, H.: The determination of glomerular filtration by the endogenous creatinine clearance. J. Clin. Invest. 29: 285, 1950.
- 25).—GOLDMAN, R.: Creatinine excretion in renal failure. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 85: 446, 1954
- 26).—MACY, J. W.: Significance of the inorganic sulfate clearance in renal disease. Arch. Ins. Med. 54: 389, 1934.
- 27).—HERADON, R. F.; FREEMAN, D. y CLEVELAND, A. S.: Protein requirements in chronic renal insufficient patients. J. Lab. Clin. Med. 52: 235, 1958.
- 28).—HAMBURGER, J. y RICHET, G.: Enseignements tirés de la practiqué du rein artificiel pour l'interpretation des desordees electrolytiques de l'urémie aigue. Revue Francaise d'études Cliniques et Biologiques. 1: 40, 1956.
- 29).—MASSON, M.; CROSNIER, J. y RICHET, G.: Analyse de 93 ionogramas dans l'insuffisance renale: contribution a l'étude du taux de magnesium et des sulfates du plasma. J. urol. med. Par. 61: 333, 1955.
- 30).—PETERS, J. P. y VAN SLYKE, D. D.: Quantitative Clinical Chemistry. Interpretations. Ed. 2. Baltimore. The Williams & Wilkins Co. 1946. Vol. I.
- 31).—WAKEFIELD, E. G.; POWER M. H. y KEITH, N. M.: Inorganic sulfate in the serum in early renal insufficiency. J. A. M. A 97: 913. 1931.
- 32).—WAKEFIELD, E. G.; POWER, M. H. y KEITH, N. M.: Evaluation of the concentration of serum sulfate. Arch. Int. Med. 63: 679. 1939.
- 33).—MYERS, V. C.; FINE, M. S. y LOUGH, W. G.: Arch. Int. Med. 17: 570. 1916. Citado por Mosenthal. H. O.: The symtoms and treatment of retention of waste products in nephritis. Medical Clinics of North America. 3: 353, 1919.
- 34).—RAMIREZ V. M.; FERNANDEZ Ñ., J.; WHITTEMBURY, M. G.; CAZORLA T., A. y MONGE C., C.: Trabajo en preparación
- 35).—HAUGEN, H. N. y BLOGEN, E. M.: Plasma creatinine concentration and creatinine crearence in clinical work. Ann. Int. Med. 43: 731, 1955.
- 36).—LOTSPEICH, W. D.: Renal tabular reabsortion of inorganic sulfate in the normal dog. Amer. J. Physiol. 151: 311, 1947.

- 37).—DOMINGUEZ, R. y POMERANE, E.: Studies on renal excretion of creatinine: I. On functional relation between rate of output and concentration in plasma. *J. Biol. Chem.* 104: 449, 1934.
- 38).—DOMINGUEZ, R.: Studies on renal excretion creatinine: II Volume of distribution. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 31: 1146 y 1150, 1950.
- 39).—DOMINGUEZ, R.; CORCORAN, A. C. y PAGE, I. H.: Mannitol: Kinetics of distribution, excretion and utilization in humans beings. *J. Lab. & Cli. Med.* 32: 1192, 1947.
- 40).—DOMINGUEZ, R.; GOLDBLATT, N. y POMERANE, E.: Kinetics of excretion and utilization of xylose. *Am. J. Physiol.* 119: 429, 1937.
- 41).—DOMINGUEZ, R.: Kinetics of Elimination. Absortion and Volume of distribution in the Organism. En Glasser, O. (ed. *Medical Physics*. Chicago Year Book Publishers. Inc. 1950. Vol. II.
- 42).—WOLF, A. V.: *The Urinary Function of the Kidney*. New York. Grune & Stratton Inc. 1950.
- 43).—NEWMAN, E. V.; BORDLEY, J. III. y WINTERNITZ, J.: The Interrelationships of glomerular filtration rate (mannitol clearance), extracellular fluid volume, surface urea ol the body and plasma concentration of mannitol. *Bull. Johns. Hopkins. Hosp.* 75: 253, 1944.