

# LAS DEPURACIONES DE CREATININA "ENDOGENA" Y UREA EN EL HOMBRE NORMAL\*

DR. JAVIER FERNANDEZ NIQUE\*\*

## INTRODUCCION

Los métodos de exploración funcional del riñón reposan, en la época actual, sobre la moderna teoría llamada sinópticamente de "filtración-excreción-reabsorción". La estructuración de esta teoría no ha sido obra de sólo un investigador; a ella están ligados íntimamente los nombres de William Bowman (1842) Carl Ludwig (1844), Rudolph Heidenhain (1874), Arthur Cushny (1917), Alfred N. Richards (1934), E. K. Marshall (1926), Homer Smith, Robert Pitts y otros más. Indudablemente su desarrollo ha estado condicionado por el avance alcanzado por otras ciencias, por ejemplo la Física y la Química, de las que la Biología, en general, ha sacado provecho.

Brevemente expuesta, dicha teoría sostiene que la unidad anatómofuncional del riñón, el nefrón, libera a través del glomérulo un ultrafiltrado cuya única diferencia con el plasma estriba en que no posee proteínas (por lo menos en análoga concentración); tal filtrado es sometido enseguida a la acción de todos los segmentos del túbulo renal, por la cual pierde en parte o totalmente algunos de sus componentes (reabsorción tubular) y gana otros (excreción tubular). En última instancia, la misión fundamental del riñón es mantener la homeostasis

---

\* Trabajo del Laboratorio de Investigaciones de la Cátedra de Clínica Médica, Director: Prof. Carlos Monge M.

\*\* El autor expresa su agradecimiento a sus padres y a los Doctores Carlos Monge C., Jefe del Laboratorio, Guillermo Whitembury y Alberto Cazorla, por sus consejos y colaboración así como al Señor Manuel Ramírez y Señoritas Luisa Mogan S. y Virginia Çubillas por su ayuda técnica,

(Cannon) del medio interno (C. Bernard). Es de este modo como explica la formación de la orina.

Por ello es que las pruebas ideadas tienen por objeto medir la capacidad del riñón para filtrar, para secretar o para reabsorber, en la medida en que los conocimientos y métodos actuales lo permiten. A este respecto, la concepción más importante ha sido la de depuración (+), la cual expresa en volúmenes plasmáticos la capacidad del riñón para eliminar una sustancia teniendo en cuenta su concentración en el plasma y la cantidad que de ella aparece en la orina en la unidad de tiempo.

El propósito del presente trabajo es estudiar las depuraciones simultáneas de creatinina y úreo en el hombre normal como medidas de la filtración glomerular del riñón. Hemos creído conveniente realizarlas en períodos largos de doce horas y en períodos cortos a tiempos más breves con el objeto de comparar las verdaderas ventajas de las colecciones amplias. A su vez, esta comunicación responde a una sistemática de estudio en nuestro laboratorio. Las mismas investigaciones que se están efectuando en mujeres normales y en diversos procesos patológicos serán motivo de posteriores comunicaciones.

## MATERIAL Y METODOS

Nuestro grupo estudiado comprende 25 sujetos varones normales, en su mayoría estudiantes de medicina. El criterio del cual nos hemos valido para juzgar la normalidad de los individuos ha sido fundamentalmente clínico: antecedentes patológicos negativos de afección renal primaria o secundaria, examen clínico negativo, proteínas séricas totales y examen de orina, normales.

Los individuos eran sometidos a dieta sin carne por dos días consecutivos. La noche del segundo día realizaban una colección urinaria de doce horas en frasco conteniendo un preservativo adecuado. Al día siguiente, en ayunas y en reposo absoluto en cama, realizábamos la prueba con colecciones urinarias más breves, obtenidas por micción espontánea para lo cual forzábamos la diuresis con ingesta de hasta un litro de agua durante la prueba. Se extrajo una muestra de sangre a la mitad de la prueba recogida bajo aceite mineral para los exámenes plasmáticos.

---

(+) Nosotros utilizamos el término castellano DEPURACION como correspondiente al anglo-sajón CLEARANCE.

## DETERMINACION DE CREATININA EN SUERO Y EN ORINA

Hemos utilizado la técnica de Folin-Wu (35) con modificación introducida por nosotros (ver Apéndice).

## DETERMINACION DE UREA EN SUERO Y EN ORINA

Hecha con el micrométodo de Conway adaptado en nuestro laboratorio (32).

## CALCULOS

Para la depuración de úrea hemos empleado las fórmulas de Möller y col. (51) siguiendo sus especificaciones:

$$\text{Depuración "máxima": } \frac{UV}{P} = D$$

$$\text{Depuración "standard": } \frac{U \sqrt{V}}{p} = D_{St.}$$

D: depuración. V: volumen minuto urinario. U y P: concentración urinaria y plasmática por unidad de volumen, respectivamente.

Para todas las depuraciones de creatinina hemos empleado la fórmula general de la depuración.

Más detalles acerca de las pautas seguidas, así como las técnicas analíticas empleadas están especificados en el APÉNDICE.

## RESULTADOS

Las tablas I y II muestran nuestros valores obtenidos y sus correspondientes significados estadísticos.

TABLA 1

DEPURACION DE "CREATININA ENDOGENA" EN 25 VARONES NORMALES.

Sujeto	Edad (Años)	Peso (kgs.)	Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Creatinina en suero (mgs.%)	Día	Depuración de creatinina. (cm <sup>3</sup> /minuto/1.73 m <sup>2</sup> s.c.)	
						d DD	Noche
MBV	22	52	1.49	0.9	109.	± 0.2	3.2
LAS	27	61	1.68	1.2	88.	± 0.5	15.0
ACHIK	27	63	1.72	1.0	103.	± 1.4	0.4
CEZ	28	55	1.58	1.0	108.	± 0.7	3.6
PSM	25	60	1.70	0.9	114.	± 0.3	4.4
RLD	24	45	1.42	1.0	113.	± 0.3	12.4
HP	29	62	1.67	0.9	116.	± 4.2	16.6
JSM	28	61	1.62	1.1	96.	± 1.9	4.3
DRL	28	67	1.72	1.1	113.	± 1.5	16.4
PLM	29	56	1.56	1.0	105.	± 0.7	19.5
AQP	29	66	1.74	0.8	126.	± 0.3	0.8
MMM	28	62	1.66	1.1	104.	± 0.6	10.7
JBV	30	62	1.68	0.9	99.	± 2.8	21.5
JSJ	27	68	1.85	1.0	98.	± 1.0	7.4
OCQ	27	45	1.38	0.8	111.	± 0.6	6.0
AOM	26	66	1.74	1.1	111.	± 2.6	2.2
RCP	30	65	1.71	0.9	111.	± 1.2	12.3
GWM	27	67	1.81	1.0	109.	± 2.0	12.9
JN	27	59	1.64	0.8	130.	± 0.4	19.0
ACI	30	64	1.68	0.9	103.	± 0.2	1.0
ECHR	28	66	1.73	1.0	105.	± 0.2	12.5
SER	29	69	1.80	1.3	91.	± 0.2	9.6
JSL	27	62	1.61	1.1	106.	± 1.0	4.4
CVL	25	77	1.94	0.9	106.	± 2.5	3.8
RPV	27	70	1.77	0.9	115.	± 0.5	11.1
MEDIA		1.676		1.0	107.6	± 1.1	8.9
Desviación standard		0.12		9.42		1.04	6.4
Coefficiente variación		12.0%		8.7%		95.0%	71.6%

0.01(%)

TABLA II

DEPURACION DE UREA EN 25 VARONES NORMALES

Sujeto	Urea en suero (mgs%)	Depuración de úrea.				Excreción de úrea (+)	
		Día	d DD	Noche	d DN	Día	Noche
MRV	21	78.	± 4.5	59.	— 25	72.	56.
LAS	17	66.	± 2.3	40.	— 40	75.	62.
ACHK	19	77.	± 3.5	59.	— 24	74.	64.
CTZ	25	100.	± 3.0	78.	— 22	93.	54.
PSM	17	95.	± 4.0	95.	0	83.	69.
RLD	14	114.	± 2.6	89.	— 22	101.	61.
HP	26	72.	± 6.1	45.	— 38	62.	36.
JSM	17	78.	± 1.1	79.	+ 1	81.	51.
DRL	27	62.	± 0.3	34.	— 44	57.	26.
FIM	16	74.	± 1.1	58.	— 22	71.	58.
AQP	37	68.	± 9.3	56.	— 17	54.	36.
MMM	16	70.	± 5.1	44.	— 37	67.	63.
JBV	20	70.	± 7.6	45.	— 35	70.	66.
JSJ	28	59.	± 2.8	32.	— 45	60.	34.
OCQ	24	76.	± 2.0	56.	— 26	69.	48.
AOM	22	82.	± 0.2	77.	— 6	74.	68.
RCP	20	70.	± 4.5	69.	— 1	63.	55.
GWM	27	77.	± 3.0	61.	— 22	71.	55.
JFN	14	113.	± 1.1	106.	— 6	87.	69.
ACI	30	59.	± 4.7	43.	— 27	57.	26.
ECHR	24	70.	± 1.8	44.	— 36	67.	52.
SER	31	57.	± 0.4	34.	— 40	62.	44.
JSL	35	65.	± 0.9	61.	— 7	62.	46.
CVL	26	67.	± 2.0	54.	— 20	63.	66.
RFV	19	66.	± 0.8	41.	— 37	57.	38.
MEDIA	22.9	75.4	± 3.0	58.4	— 24	70.	52.
Desv. Standard	6.3	15.4	2.32	19.75	14.20	7.5	13.3
Coef. de Variac.	30%	20%	78%	34%	66%	10.7%	26%
p					0.01 (°)		

TABLAS I y II.— Día : Promedio de las depuraciones diurnas horarias realizadas en cada sujeto.  
d DD : Diferencias entre la depuración media diurna y cada una de las depuraciones horarias realizadas en cada sujeto y expresadas como porcentaje de dicha media.  
Noche : Depuración nocturna.  
d DN : Diferencia entre la depuración de la noche y la media diurna en cada sujeto, expresada como porcentaje de la media diurna.  
( ° ) : Punto p obtenido comparando los valores hallados para las depuraciones diurnas y la nocturna.  
( + ) : Valores obtenidos multiplicando por 100 las fracciones de excreción. Ver APENDICE).

## DISCUSION

## 1.—Material y métodos.

La metódica que hemos seguido tiene un amplio fundamento en la literatura.

Los sujetos estudiados fueron jóvenes adultos comprendidos en la segunda década de vida. Es importante tener en cuenta ésto para las comparaciones necesarias. Está bien establecido (44) (68) que las cifras obtenidas en la exploración funcional renal varían significativamente con la edad disminuyendo progresivamente sobre todo a partir de la cuarta década de vida.

Ha sido señalado en la literatura (3) (2) que la cifra de úrea en el plasma sanguíneo y la depuración de úrea aumentan paralelamente a la ingesta protéica (Tabla III). Jolliffe (40) ha demostrado que en perros con restricción proteica la depuración de úrea baja en un 50% o más de la obtenida con una dieta rica en proteínas. La depuración de creatinina es influida solamente cuando la ingestión proteica es superior a 1.5 grs./kg./24 hrs., y preferentemente cuando estas proteínas provienen de la carne (si la ingesta es superior a 40 grs./24 hrs.) (1, 22). La cifra plasmática de creatinina no es influida por la ingesta dietética (6) (Tabla III). De acuerdo a las consideraciones expuestas hemos exigido una dieta pobre en proteínas durante las 48 horas previas a la prueba.

Desde hace varios años se ha señalado la disminución de la filtración glomerular durante el sueño y el ejercicio (71, 17). Por esta razón nuestras pruebas fueron uniformadas de modo que las nocturnas fueron hechas reposando en decúbito y durante el sueño; y las diurnas reposando en decúbito y en vigilia. Nuestros hallazgos al respecto serán analizados más adelante.

Consideramos que la depuración realizada durante doce horas nocturnas en pacientes ambulatorios presenta las siguientes ventajas: comodidad para el paciente, menos riesgo de errores de colección y asegura condiciones de reposo.

Para nuestras colecciones con lapsos de tiempo más breves forzamos la diuresis por ingesta de agua con el objeto fundamental de evitar el error dado por el residuo vesical en las micciones espontáneas, el cual se incrementa a medida que el contenido vesical es menor. La

poca diferencia entre duplicados muestra que en nuestras condiciones de trabajo el error de colección es pequeño (Tabla I: dDD). De modo que el cateterismo vesical puede omitirse en las personas (hombres y mujeres) susceptibles de brindar diuresis copiosas y micciones normales; en el caso contrario, si uno desea resultados valederos, debe recurrir al sondaje y lavado vesical. Podría objetarse que la administración abundante de agua puede alterar las cifras reales de depuración de úrea y creatinina. Es conocido que la depuración de creatinina no es influenciada por la magnitud de la diuresis y la depuración de úrea sólo es significativamente influenciada por diuresis inferiores a 2 cm<sup>3</sup>/minuto (41, 59, 79, 19). Nuestra gráfica 1 confirma estos hallazgos.

Es interesante analizar la determinación de creatinina en dos aspectos fundamentales: la determinación cuantitativa y la recuperación de la creatinina en dos aspectos fundamentales: la determinación cuantitativa y la recuperación de la creatinina en los filtrados libres de proteínas.

Para la determinación cuantitativa de la creatinina se emplea más comúnmente la reacción de Jaffé y otras reacciones como la del 3,5-dinitrobenzoato de sodio (8, 46), la nefelométrica y la del sulfato cérico (54). La reacción de Jaffé, por su sencillez, estabilidad y su aproximación a la ley de Beer, permite un amplio margen analítico; está también al alcance de cualquier laboratorio. Las otras reacciones aunque señaladas como más específicas no presentan estas ventajas. Las características químicas y fotocolorimétricas de la reacción de Jaffé han sido analizadas por diversos autores (12, 33, 54).

La crítica principal a la reacción de Jaffé es su falta de especificidad, pues, la dan la creatinina y otros compuestos presentes en los líquidos biológicos agrupados bajo el nombre de "cromógeno-no-creatinina". Es posible determinar específicamente la creatinina en los líquidos del organismo empleando cepas bacterianas (48, 49) que la degradan casi selectivamente, o silicatos de aluminio hidratados como el caolín que la absorben (33).

Todas las determinaciones de la creatinina plasmática son hechas en filtrados libres de proteínas. Owen denomina filtrados "neutros" a aquellos cuyo pH es mayor que 2.5 y "ácidos" a aquellos cuyo pH es menor que 2.5 (54). Está bien señalado que los filtrados "ácidos" son los que dan mejores recuperaciones. Owen, (54) en uno de los más completos estudios sobre el punto, y Mandel, (52) encuentran que los filtrados "ácidos" de ácido tricloroacético y túngstico dan buenas re-

cuperaciones dentro de un amplio margen de dilución del suero (1/10, 1/5, 1/4). Cuando no se emplean filtrados "ácidos", la técnica presenta la limitación de la absorción de creatinina al precipitado proteico (22).

Empleando las técnicas bacterianas o de absorción al caolin, se ha demostrado que el 80 al 90% del color desarrollado por la aplicación directa de la reacción de Jaffé en los filtrados de plasma sanguíneo corresponde a creatinina. Nosotros hemos empleado la técnica de Folin-Wu aplicada al filtrado "ácido", y siguiendo las recomendaciones que H.W. Smith (73) da referentes al método fotocolorimétrico.

Debe señalarse que las muestras hemolizadas dan resultados más elevados debido a la liberación de "cromógeno no-creatinina" presente en los hematíes (67, 48) (49) por lo que no es recomendable emplear sangre total ni permitir un contacto prolongado del plasma o suero con los glóbulos rojos.

En la literatura existen múltiples referencias en relación con la determinación de úrea. Esta sustancia no presenta problemas analíticos. La técnica empleada por nosotros es la de Conway y ha sido ampliamente discutida por nosotros (32).

Hemos corregido nuestros datos para el área corporal standard de 1.73 m<sup>2</sup> de acuerdo al criterio dominante en la literatura (73).

## II-Depuraciones de creatina y úrea.

El concepto de depuración fué establecido hace algo más de dos décadas y media (51); desde entonces mucho se ha trabajado con él aplicándolo al estudio de la eliminación renal de numerosas sustancias. Esta concepción ha sido de una gran utilidad para la comprensión y estructuración de los modernos conceptos de fisiología renal.

Para medir la filtración glomerular han sido propuestos la inulina, el manitol, la xylosa, el ferrocianuro, el tiosulfato, etc. La inulina, un polisacárido, es la sustancia que ha tenido hasta ahora la mayor difusión y aceptación (73), siendo considerada como la mayor fidelidad. Wolff (81) y Ferguson (31) han hecho las críticas a la teoría del uso de la depuración de inulina como medida de filtración glomerular. Desde el punto de vista técnico la inulina presenta dificultades analíticas que la hacen poco asequible al trabajo clínico. Además, como el procedimiento requiere la inyección continua de inulina en el paciente ella debe ser de alta pureza y la duración de los experimen-



T A B L A 111

A).— Depuraciones de inulina y creatinina en sujetos con glomerulonefritis (70).

Sujeto	Diagnóstico	Flujo urinario (cm <sup>3</sup> por min)	Dep. cm/3min)		Fracción Dep. creat.
			Inulina	Creat.	Dep. inulina
Ke	Nefritis crónica.	0.90	5.1	8.5	1.67
		0.95	5.6	8.4	1.50
		0.87	4.9	7.9	1.61
Shab	Nefrosis	0.59	85.5	114.	1.33
		0.75	80.6	106.	1.32
		1.28	67.3	95.6	1.42
Shaz	Nefritis crónica	1.22	4.9	5.6	1.14
Must	Nefritis aguda	3.70	121.5	126.	1.04
		3.72	118.5	126.5	1.07
Ri	Nefritis crónica	1.52	3.7	5.3	1.44
		0.75	2.0	3.45	1.73
		1.12	3.0	3.75	1.23
Is	Nefritis aguda	2.91	47.3	61.1	1.39
		3.20	53.4	67.8	1.27
		3.0	44.4	63.5	1.43

B).— Depuraciones de úrea y creatinina en el hombre con tres niveles de consumo proteico en la dieta. Tomado de Addis (3), con modificaciones.

	Unidades de medida	Consumo proteico (gr. kg. peso/24 h.)		
		0.5	1.5	2.5
Depuración de úrea	cm/3 min.	33.3	50.7	64.5
Excreción de úrea	gr. 24 hrs.	11.2	25.9	39.8
Úrea plasmática	mg./100 cm <sup>3</sup>	23.2	35.7	43.0
Depuración de creatinina "endógena"	cm/3. min.	99.3	102.0	118.8
Excreción de creat.	gr./24 hors.	1.64	1.77	1.90
Creatinina plasmática	mg./100 cm <sup>3</sup>	1.15	1.18	1.10

TABLA IV

Depuración de creatinina		Normal: 1.00 ± 0.018 (0.88 -- 1.10)	1 10 I
1.—Relación		Normal: 1.04 ± 0.12 (0.81 -- 1.33)	1 53 I
Depuración de inulina		Normal: 0.95 ± 0.10	1 72 I
2.—Depuración de creatinina "endógena" (+)		127 ± 23 cm <sup>3</sup> /minuto/1.73 m <sup>2</sup> s.c.	1 43 I
		103 (70 -- 130) ..	1 34 I
		120 ± 15	1 59 I
		95 (78 -- 110) ..	1 22 I
		167.6 ± 9.42	1 Nosotros I
3.—Depuración de urea		70.7 ± 7.4	1 66 I
		75 (64 -- 99)	1 51 I
		74.7 ± 17.6	1 55 I
		75.4 ± 15.4	1 Nosotros I
4.—Creatinina en suero sanguíneo		1.02 ± 0.126 (0.78 -- 1.26) mg%	1 6 I
		1.03 ± 0.09	1 1 I
		1.11 (0.95 -- 1.29)	1 22 I
		1.0 ± 0.12	1 Nosotros I
5.—Urea en sangre		19.3 ± 2.9 mg%	1 2 I
		27 -- 32 m ..	1 35 I
		29.3 ± 7	1 55 I
		31 ± 7.5	1 1 I <sup>(a)</sup>
		22.9 ± 6.3	1 Nosotros I

Cuadro comparativo de nuestros resultados y los de diversos autores.

II: Las cifras entre II son las referencias correspondientes a cada dato.

(+): Hemos tomado a los autores que han empleado métodos analíticos semejantes a los nuestros.

(<sup>a</sup>): Esta cifra se encuentra en nuestra referencia (32).

tos, limitado. Esto explica la gran difusión alcanzada por las depuraciones de úrea y creatinina en la investigación clínica, puesto que presentan las ventajas de ser sustancias endógenas.

La creatinina exógena fué sugerida por Rehberg (58,62) como medida de la filtración glomerular empleando el "índice de concentración de la orina" (U/P de nuestra gráfica II). Los trabajos posteriores a él estudiaron su depuración, habiéndose establecido que, efectivamente, en el perro mide la filtración glomerular, mas no en el hombre, en quien es además excretada por el túbulo (77, 41, 71, 14, 37, 40).

Fué a partir de las comunicaciones de Miller (47, 48, 49), de Popper (56, 57) y Findley (30) en que se puso interés en el estudio de la creatinina "endógena" (+) para la medida de la filtración glomerular en clínica. Miller y Winkler (47), Findley (30), Arkin y Popper (4), Steinitz y Türkand (70), Brod y Sirota (10), Brod y Kotatko (11), Sirota (72), Addis (1), Camara (22), Shock y Camara (68), Mandel (52), Haugen y Blegen (34), Raisz (59), y varios otros abogan por su empleo en clínica pese a las discordancias vistas especialmente en casos patológicos, en relación a la inulina considerada ésta como patrón de filtración glomerular. De opinión contraria son Smith (65), Miller (50), Smith (73) Chesley y Chesley (16) y algunos más. En verdad, la literatura que existe acerca de esta prueba es abundante (73) y continuamente aparecen nuevas publicaciones, principalmente en revistas europeas.

Considerando a la depuración de inulina como medida ideal de la filtración glomerular la relación depuración de creatinina/depuración de inulina es muy cercana a la unidad (70, 72, 10, 47, 52) en los sujetos normales y en los que presentan ligera disminución de la filtración glomerular (Tabla IV) de modo que en estos casos la depuración de creatinina endógena no tendría críticas como medida de la filtración glomerular. Esta relación se eleva por encima de la unidad en muchos casos de lesión renal con disminución de la filtración glomerular (52, 50). En la insuficiencia cardíaca congestiva y en los niños dicha relación es menor que la unidad (50). Existe, sin embargo, la posibilidad de que en alteraciones de la función renal la inulina sea eliminada por

---

(+) El nombre creatinina "endógena" es sinónimo de "cromógeno total" o "cromógeno endógeno" del plasma sanguíneo, el cual está formado por la "verdadera" creatinina y una fracción inespecífica o "cromógeno no-creatinina".

mecanismo diferente (filtración más lenta, reabsorción tubular, etc.) (81).

Los índices depuración de creatinina/depuración de inulina, mayores que la unidad obtenidos aún con métodos analíticos considerados específicos para la creatinina han sido interpretados como prueba de su excreción tubular y se ha intentado demostrarlo con bloqueadores activos del tipo de la caronamida (10) o con diodrast y ácido p-aminohipúrico (14). Al respecto, un hecho interesante es el hallazgo (48) de que, aún cuando la fracción de cromógeno "no-creatinino" del plasma está notablemente incrementada en los casos de insuficiencia renal avanzada no ha sido posible detectar un aumento paralelo en la orina de tales enfermos y no se ha encontrado una explicación satisfactoria a tal fenómeno. La gran variabilidad de esta fracción en cada sujeto pese a la reconocida constancia de la creatinina plasmática (3) sumada a la poca especificidad de los diversos métodos analíticos con que contamos explica, en parte por lo menos, la discordancia de los datos hasta hoy logrados. Cope (18) y Findley (30) pensaron aliviar empíricamente la dificultad restando arbitrariamente 0.5 mgr. a la cifra plasmática de cromógeno total; a su vez Steinitz (70) considera que en algunas comunicaciones la cercanía a la unidad, de la relación depuración de creatinina/depuración de inulina, puede deberse a la compensación de una cifra elevada de cromógeno "no-creatinino" con una mala recuperación de la "verdadera" creatinina en el filtrado libre de proteínas (52).

No obstante los errores inherentes a la depuración de creatinina se reconoce cada vez más el valor que prestan en la apreciación clínica de la insuficiencia renal leve y avanzada a través de todas sus etapas de progresión. Con carácter ilustrativo transcribimos la tabla III tomada de Steinitz (70) en la cual aparecen las depuraciones de creatinina endógena e inulina y sus correspondientes relaciones hechas simultáneamente en nefrópatas: El criterio clínico no podría variar sea que tomáramos en cuenta la depuración de creatinina o la de inulina. A propósito, Brod (9, 10) concluye, que por debajo de 40 centímetros cúbicos minuto la depuración de creatinina da un error de 10% comparada con inulina; nosotros añadimos, que aun que fuera un error de 20%, esta prueba, con su sencillez, nos permite un fácil registro del grado de insuficiencia renal y sobre todo, seguir su curso sobre bases fisiológicas más cercanas a la realidad. Existen varias otras razones que favorecen su adopción y que serán expuestas luego.

Nuestros resultados son los siguientes: creatinina en suero sanguíneo:  $1.0 \pm 0.12$  mg.% (media  $\pm$  D.S.). Depuración de creatinina diurna:  $107.6 \pm 9.42$  cc3/minuto/1.73 m<sup>2</sup> (media  $\pm$  D.S.). Depuración de creatinina nocturna  $98.3 \pm 11.5$  cm<sup>3</sup>/minuto. 1.73 m<sup>2</sup> (media  $\pm$  D.S.). Puede verse que las cifras de depuración de creatinina nocturna son menores que las diurnas; esta diferencia tiene valor estadístico. Nuestros hallazgos coinciden con lo señalado en la literatura (43, 34, 59, 22, 72).

En la Tabla IV se agrupan nuestros resultados con otros tomados de la literatura hechos con técnicas químicas comparables con la nuestra. Puede verse que las cifras de creatinina sérica se aproximan mucho a las nuestras y que nuestros valores de depuración de creatinina caen dentro del margen de variación de los trabajos anotados.

Nuestra media de depuración de creatinina es menor que las señaladas en la literatura para depuración de inulina, teniendo la diferencia valor estadístico.

La razón por la cual, las medias de depuración de creatinina son inferiores a las de depuración de inulina, estaría en el hecho ya señalado de la presencia del cromógeno no creatinina en los filtrados de plasma sanguíneo, fracción que al dar cifras plasmáticas de creatinina artificialmente altas, disminuye la cifra de su depuración.

Nuestros datos presentan menor dispersión que la mayoría de los publicados empleando la técnica de inulina; esto podría explicarse por la poca variación de edad en nuestro grupo.

Un estudio analítico de nuestros datos permite construir la gráfica N° II. En ella se han colocado, en la ordenada, la fracción de excreción de úrea, o sea la fracción de úrea del filtrado glomerular que es excretada en la orina, y en la abscisa, el U/P de creatinina que guarda relación inversa con el flujo urinario, siendo una medida más conveniente. Puede verse que en la abscisa se ha usado escala logarítmica con objeto de reducir los valores a una agrupación gráfica apropiada. Esta gráfica presenta una distribución de valores muy semejante a los publicados por Shannon (67) y Chasis (15) usando úrea e inulina y úrea y creatinina exógena (en perros). Esta similitud de distribución, es un dato más a favor de la posibilidad de medir la filtración glomerular usando la depuración de creatinina endógena.

El concepto de depuración fué ideado por Móller y colaboradores (51) en sus estudios sobre la eliminación renal de úrea. Nuestra gráfica N° I, que estudia las variaciones de las depuraciones de úrea y cre-

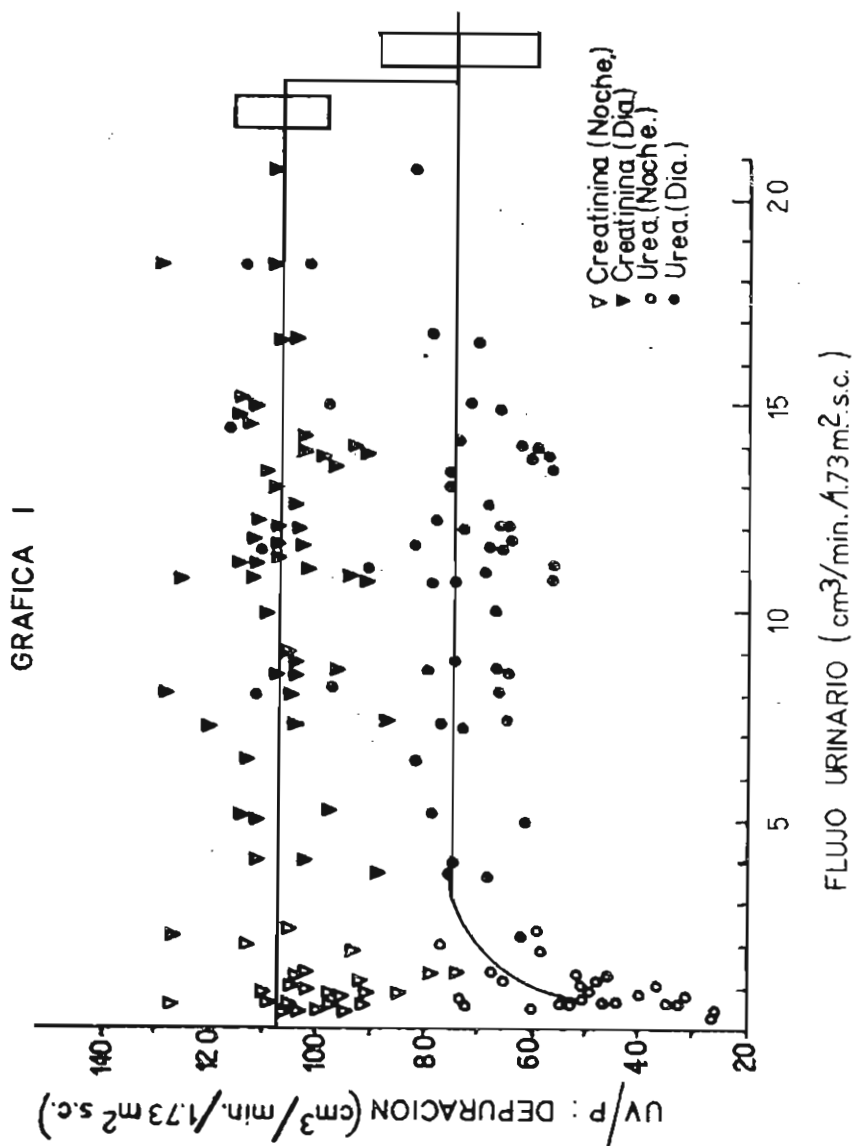
tinina con relación al flujo urinario, presenta una gran similitud con otros estudios de la literatura (5) (63, 67) en que estas comparaciones se hacen entre las depuraciones de inulina y úrea y el flujo urinario. Puede verse que la depuración de creatinina es independiente del flujo urinario, no así la de úrea la cual aumenta progresivamente a partir de flujos muy pequeños, acercándose en forma asintótica a un valor máximo, independiente del flujo urinario que comienza aproximadamente con un flujo superior a 2 cm<sup>3</sup>/minuto. La razón de este comportamiento de la úrea con bajos flujos urinarios se explica como debida a un proceso de reabsorción pasiva tubular (73,62). Shannon ha hecho un extenso estudio sobre la eliminación de úrea llegando a la conclusión que el flujo urinario es la variable que más afecta su eliminación. H. W. Smith ha involucrado a la úrea en sus conceptos de reabsorción obligatoria y facultativa de agua. Con el objeto de expresar la eliminación de úrea en forma proporcional al flujo urinario,

Møller introdujo su conocida fórmula de "depuración standard"  $\frac{U \sqrt{V}}{P}$

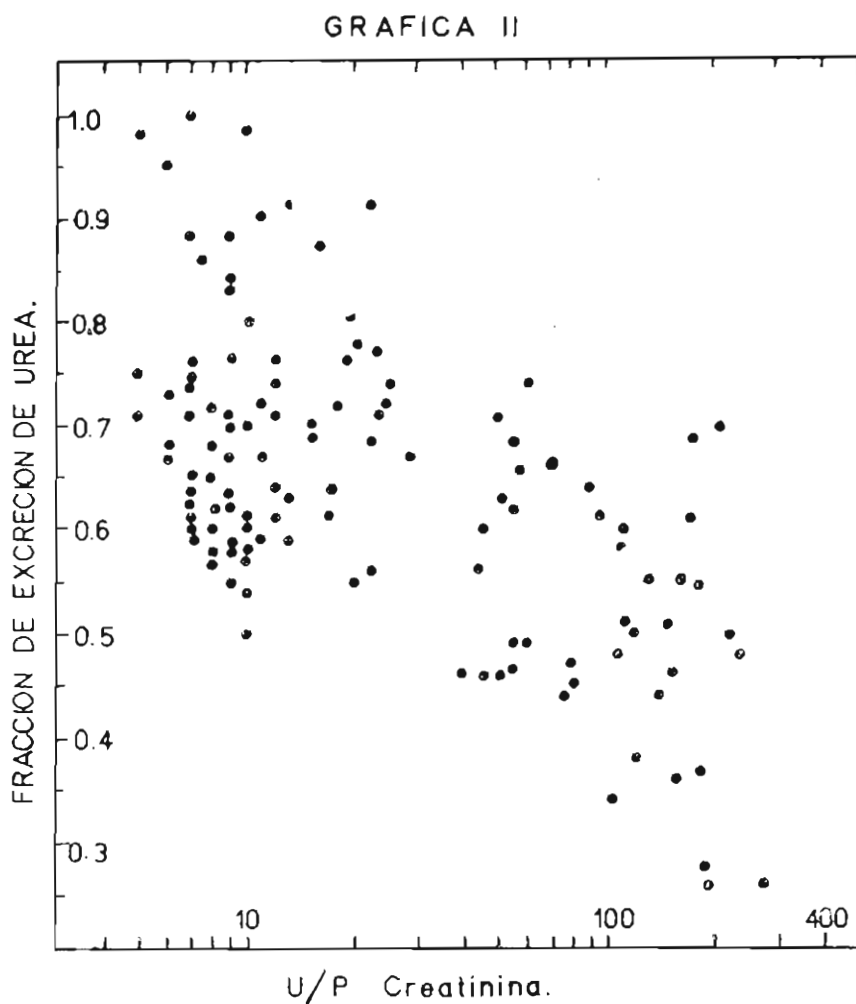
cuando el flujo era menor que 2 cm<sup>3</sup>/minuto y llamó depuración "máxima" a la calculado con la fórmula UV/P que más tarde fué generalizada por H. W. Smith como concepto fundamental en el estudio del manejo renal de muchas sustancias. Otros autores han empleado fórmulas empíricas distintas para el cálculo de las depuraciones de úrea (7, 21, 24, 25, 27); la fórmula de Moller y colaboradores, aunque también empírica, es más recomendable por su sencillez (78). Como bien lo ha señalado H. W. Smith, no es aconsejable el uso de fórmulas empíricas para flujos urinarios inferiores a 2 cm<sup>3</sup>/minuto, puesto que ellas no tienen significado fisiológico, debiendo entonces emplearse la fórmula clásica de depuración en todo estudio de función renal.

La eliminación de úrea es compleja porque varía con el flujo urinario, presenta variabilidad individual (63), y, probablemente, el manejo renal de la úrea es distinto en la insuficiencia renal, todo lo cual resta a la depuración de úrea valor como prueba de función renal en la clínica.

Aparte de estas críticas teóricas la depuración de úrea presenta dificultades de carácter técnico como la de obtener buenos flujos urinarios en pacientes oligúricos obligando así al uso frecuente de la depuración standard cuya crítica acabamos de hacer. A esto se puede agregar la dificultad de hacer colecciones urinarias prolongadas para la depuración uréica por la facilidad de descomposición de la úrea por



GRAFICA I.—Distribución de las depuraciones de creatinina "endógena" y úrea según el flujo urinario. Las líneas horizontales y los rectángulos representan las medias y sus correspondientes desviaciones standard.



GRAFICA II.—La excreción de úrea en relación a la reabsorción tubular del agua filtrado.

El U/P de creatinina es considerado como índice de reabsorción de agua por el tubuli renal.



las bacterias presentes en la orina de pacientes con infecciones urinarias o como contaminación.

Nuestros resultados son los siguientes: úrea en suero sanguíneo:  $22.9 \pm 6.3$  mg. % (media  $\pm$  D.S.); depuración de úrea diurna (máxima)  $75.4 \pm 15.4$  cm<sup>3</sup>/min/1.73 m<sup>2</sup> (media  $\pm$  D.S.); depuración de úrea nocturna (standard)  $58.4 \pm 19.75$  cm<sup>3</sup>/min/1.73 m<sup>2</sup> (media  $\pm$  D.S.). Estos resultados coinciden con los señalados en la literatura (Tabla N<sup>o</sup> IV).

Una prueba de exploración funcional clínica debe ser fácil de realizar, de técnicas analíticas sencillas y valederas, y no necesitar condiciones de preparación del paciente muy rigurosas.

En este sentido, consideramos que la depuración de creatinina tiene a su favor numerosas ventajas desde el punto de vista práctico, en comparación con la de úrea; (1).—Técnica química sencilla, de bajo costo y al alcance de cualquier laboratorio; (2).—Posibilidad de guardar la muestra de plasma y orina por períodos prolongados sin necesidad de precauciones especiales; (3).—Posibilidad de determinarla con cualquier flujo urinario; (4).—Relativa independencia del hábito dietético; (5).—Constancia de la cifra de creatinina en el suero sanguíneo. Estas consideraciones permiten colecciones de orina durante tiempos prolongados. Las razones anteriormente expuestas serían suficientes para hacer recomendar en nuestro medio el uso de la depuración de creatinina en vez de la depuración de úrea, actualmente tan difundida. Debemos también agregar, que nuestro estudio estadístico de ambas depuraciones muestra que los coeficientes de variación de las depuraciones de creatinina son significativamente menores que los correspondientes de úrea, revelando así que la depuración de creatinina constituye un patrón más riguroso de medida de la filtración glomerular.

Desde un punto de vista esencialmente práctico creemos que tanto en el medio privado como hospitalario el sistema más conveniente de estudio de la función glomerular es el de la depuración de creatinina hecha con una colección urinaria nocturna de 12 horas y con una muestra de sangre tomada en la mañana siguiente a la colección urinaria. Nuestra clase media y obrera no consume suficiente cantidad de proteínas musculares en su dieta habitual como para requerir una prescripción dietética previa a la prueba. Un ligero interrogatorio bastaría para distinguir aquellos casos en que la ingesta proteica es muy grande y en éstos una discreta restricción por un pe-

rido de 48 horas previo a la prueba sería suficiente. Nuestro estudio estadístico de la depuración nocturna nos hace ver que la dispersión de los datos es aproximadamente igual a la del tradicional sistema diurno hecho en dos o tres pruebas consecutivas.

Debemos agregar que, como nuestro estudio se ha limitado a sujetos normales, no queremos generalizar nuestras conclusiones al terreno de la patología renal. Creemos que las ventajas señaladas para la depuración de creatinina pueden en muchos casos hacerse extensivas al estudio de la patología renal.

Debemos también tener presente, como muy bien lo ha señalado Wolf (81) que en la insuficiencia renal nadie ha podido demostrar hasta la fecha cual es el verdadero comportamiento de las sustancias que son eliminadas por filtración glomerular y que se consideran actualmente ideales para su medida.

### RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1.—Se han estudiado simultáneamente las depuraciones de creatinina "endógena" y úrea en 25 varones normales de 20 a 30 años de edad, en colecciones nocturnas de 12 horas y diurnas de una hora.
- 2.—Nuestros resultados fueron: creatinina en suero de  $1.0 \pm 0.12$  mg. % ( $\pm$  D.S.) y úrea en suero  $22.9 \pm 6.3$  mg. % (media  $\pm$  D.S.). Depuración diurna de creatinina  $107.6 \pm 9.42$  cc<sup>3</sup>/min./1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal (media  $\pm$  D.S.). Depuración nocturna de creatinina  $98.3 \pm 11.5$  cm<sup>3</sup>/min./1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal (media  $\pm$  D.S.). Depuración nocturna de úrea  $58.4 \pm 19.75$  cm<sup>3</sup>/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal (media  $\pm$  D.S.). Depuración diurna de úrea:  $75.4 \pm 15.4$  (media  $\pm$  D.S.) cm<sup>3</sup>/minuto/1.73 m<sup>2</sup> superficie corporal.
- 3.—Las depuraciones hechas en horas de la noche (durante el sueño) han mostrado diferencias estadísticamente significativas con las hechas en el día.
- 4.—Se discute el valor de ambas depuraciones en la investigación clínica de la función renal.
- 5.—Se recomienda la depuración de creatinina "endógena" para apreciar la filtración glomerular en clínica. Se aconseja la colección urinaria nocturna de 12 horas.

## A P E N D I C E

### INSTRUCCIONES PARA LAS DEPURACIONES DE CREATININA Y UREA EN DOCE Y DOS HORAS:

1.—Durante los dos días previos al de la prueba, debe restringirse la ingesta de carnes de toda procedencia. Alimentos proteicos de otra naturaleza sí están permitidos. Estas precauciones no son indispensables si la ingesta proteica es moderada.

2.—En la noche del segundo día, o sea la víspera de la prueba, evacuar la vejiga a las 8 p. m. o a una hora próxima, anotando siempre la hora exacta en que fuera hecha. A partir de este momento toda emisión de orina debe ser recibida en el frasco ad-hoc (+) que suministramos; lo mismo si existiera la necesidad de una defecación. Durante este período de colección no debe ingerirse droga alguna, ni alcohol y hay que guardar reposo completo.

3.—A la mañana siguiente evacuar la vejiga anotando la hora. Concurrir al laboratorio en condiciones de ayuno. Previamente debe tomarse dos vasos de agua corriente para acelerar la diuresis.

### COLECCIONES FRACCIONADAS

Una vez llegado el sujeto y comprobado haber observado nuestras prescripciones, se hacía la última colección de doce horas con la que a su vez iniciábamos las depuraciones en tiempos más breves. Acostado y sin realizar actividad alguna, ni fumar, sólo debía levantarse para el vaciado vesical por micción espontánea. Para obtener un flujo urinario adecuado se hacía ingerir fraccionariamente 500 a 1,000 cm<sup>3</sup> de agua corriente durante los primeros 2/3 del tiempo de la prueba. La orina fué recogida en frascos secos, sin ninguna otra precaución para su análisis inmediato. Al modo de Müller y colab. (51) colectamos por dos y hasta tres períodos con el fin de tomar los 2 que dieran resultados más próximos o coincidentes. Una sola muestra de

---

(+) Frasco de un litro de capacidad bien limpio y seco conteniendo 20 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 1/3 N y 1 cm<sup>3</sup> de tiluol como preservativos.

20 cm<sup>3</sup> de sangre tomada de una de las venas del brazo y recogida bajo aceite mineral fué suficiente; centrifugada a los diez minutos de extraída a 1,400 g. por 5 minutos, se decontaba el suero inmediatamente.

#### DETERMINACION DE CREATININA EN SUERO Y ORINA

Hemos seguido la técnica de Folin-Wu (35) cambiando solamente el pH del filtrado sérico a otro menor que 2.0 del modo siguiente:

3 cm<sup>3</sup> suero + 25 cm<sup>3</sup> de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/12 + 2 cm<sup>3</sup> de tungstato de sodio 10%. Se mezcla por agitación enérgica y después de diez minutos de reposo filtramos; esta forma nos da holgadamente 20 cm<sup>3</sup> de filtrado para la determinación por duplicado.

Puesto que las orinas siempre han estado libres de proteínas la dilución fué hecha directamente con agua destilada y calculada según el volumen de la muestra, considerando una supuesta excreción-minuto normal aproximada de 1.0 mg. con el propósito de que nuestras lecturas cayeran en puntos de la curva en que la reacción coloreada sigue la ley de Beer usualmente hasta 4 mg. %.

#### T E C N I C A

Medimos por duplicado 10 cm<sup>3</sup> del filtrado libre de proteínas, o de la orina diluída. Luego añadimos con pipeta volumétrica 5 cm<sup>3</sup> del reactivo picrato alcalino. Mezclamos por rotación enérgica. Después de 20 minutos de espera a temperatura ambiental, efectuamos la lectura fotocolorimétrica contra un blanco de agua destilada y picrato alcalino preparado en forma análoga a las muestras. Hemos utilizado el espectrofotómetro Coleman Jr. con cubetas 105 × 20 y a 515 mu. Las lecturas obtenidas llevadas a la curva de calibración daban directamente mg. % de creatinina; en el caso de la orina, debía hacerse un cálculo por el factor de la dilución efectuada para obtener la concentración real. El promedio de los duplicados es el que nos ha servido para los cálculos.

#### R E A C T I V O S

**Acido Sulfúrico, N/12.**

**Tungstato de Sodio, 10% en agua destilada.**

**Acido pícrico solución saturada a 30°C.**—Pesamos 11.75 grs. para un litro de agua destilada y dejamos 24 horas a 30°C. Luego decantamos. Guardar en frasco oscuro. Estable indefinidamente.

**Hidróxido de Sodio 2.5 N.**—Preparado a partir de una solución 18 N, libre de carbonato y ajustando el título convenientemente.

**Picrato alcalino.**—Para preparar la cantidad que se necesita mezclamos cinco volúmenes de ácido pícrico saturado con uno de hidróxido de sodio 2.5 N. Mezclar bien. Preparar inmediatamente antes de usar.

#### STOCK DE CREATININA (1 mg/cm<sup>3</sup>)

Pesamos 0.500 gr. de creatinina Merck y disolvemos a 500 cm<sup>3</sup> en fiola calibrada con ácido clorhídrico 0.1 N. Guardado en frasco oscuro y en nevera es estable indefinidamente.

#### CURVA DE CALIBRACION

Preparado con material calibrado disolviendo la solución stock convenientemente de modo que obtuviéramos un rango equivalente a concentraciones desde 0.5 á 10.0 mgrs.%; a intervalos de 0.5 mg. ha demostrado ser bastante constante en igualdad de condiciones de elaboración.

#### DETERMINACION DE UREA EN SUERO Y EN ORINA

Hemos seguido el micrométodo de Conway en la forma en que aparece descrita por nosotros en Rev. Pat. Clin. 1:50;1956.

#### CALCULO DE LAS DEPURACIONES

Siguiendo lo establecido por Möller y colab. (51) hemos utilizado para las depuraciones de úrea las fórmulas:

$$\text{Depuración "máxima"} \quad : \quad \frac{UV}{P}$$

$$\text{Depuración "standard"} : \frac{U \cdot V}{P}$$

Todas las depuraciones de creatinina han sido calculadas con la

$$\text{fórmula general de depuración: } \frac{UV}{P}$$

En las cuales V es el volumen minuto urinario, U y P, concentraciones urinaria y plasmática por unidad de volumen, respectivamente.

Fracción de excreción de úrea:

$$\frac{U(\text{úrea})/P(\text{úrea})}{U(\text{creatinina})/P(\text{creatinina})}$$

Los datos que consignamos corregidos para 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal fueron obtenidos llevando las correspondientes cifras de talla y peso al nomograma de Peters y Van Slyke (55) a fin de obtener el área corporal individual y aplicar la regla:

$$1.73/\text{Superficie corporal} \times D = D(1.73 \text{ m}^2).$$

D: Dato a corregir. (1.73 m<sup>2</sup>): Dato corregido para el área corporal standard.

## B I B L I O G R A F I A

1. ADDIS, T., E. BARRETT, L. J. Poo, H. J. Ureen and R. W. Lippman. - The relation between protein consumption and diurnal variations of the endogenous creatinine clearance in normal individuals. - J. Clin. Invest. 30: 206; 1951.
2. ADDIS, T., E. Barrett, L. J. Poo and D. W. Yuen. - The relation between the serum urea concentration and the protein consumption of normal individuals. - J. Clin. Invest. 26: 869; 1947.
3. ADDIS, T. - Glomerular nephritis. Diagnosis and treatment. New York. - The MacMillan Co. 1948.
4. ARKIN, A. and H. POPPER. - Urea reabsorption and relation between creatinine and urea clearance in renal disease. - Arch. Int. Med. 65: 627; 1940.
5. AUSTIN, J. H., E. Stillman, and D. D. Van Slyke. - Factors governing the excretion rate of urea. - J. Biol. Chem. 46: 91; 1921.
6. BARRETT, E., and ADDIS T. - The serum creatinine concentration of normal individuals. - J. Clin. Invest. 26: 875; 1947.
7. BING, J. - The calculation of urea clearance with varying degrees of urine concentration. - Acta Med. Scandinavica 126:199; 1946.
8. BEHRE, J. A. and S. R. BENEDICT. - On the presence of creatinine in blood. - J. Biol. Chem. 110:245; 1935.
9. BROD, J. - Klinický význam filtrace a resorpce v ledvinách (Clinical significance of filtration and reabsorption in the kidneys). - Casop. lék. česk. 85:1915; 1946.
10. BROD, J. and SIROTA, J. H. - The renal clearance "endogenous creatinine" in man. - J. Clin. Invest. 27:645; 1948.
11. BROD, J. and KOTATKO, J. - Vylučování endogenního kreatininu ledvinami (clearance of endogenous creatinine by the kidneys). - Casop. lék. česk. 88:665; 1949.
12. BONSNES, R. W. and TAUSSKY, H. H. - On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction. - J. Biol. Chem. 158:581; 1945.

13. BRÜN, C., T. HILDEN and F. RAASCHOU. - The significance of the difference in systemic arterial and venous plasma concentrations in renal clearance methods. - *J. Clin. Invest.* 28:144; 1949.
14. CRAWFORD, B. - Depression of the exogenous creatinine inulin or thio-sulfate clearance ratios in man by diodrast and p-aminohippuric acid. - *J. Clin. Invest.* 27:171; 1948.
15. CHASIS, H. and H. W. SMITH. - The excretion of urea in normal man in subjects with glomerulo nephritis. - *J. Clin. Invest.* 17:347; 1938.
16. CHESLEY AND CHESLEY. - Renal blood flow in woman with hypertension and renal impairment. - *J. Clin. Invest.* 19:475; 1940.
17. CHAPMAN, C. B., A. HENSCHER, J. MINCKLER, A. FORSGREN, and A. KEYS. - The effect of exercise on renal plasma flow in normal male subjects. - *J. Clin. Invest.* 27:639; 1948.
18. COPE, C. L. - *Quart. J. Med.* 24:567; 1931 (Citado por Findley, 1938).
19. CHASIS, H., H. A. RANGES, W. GOLDRING and H. W. SMITH. - The control of renal blood flow and glomerular filtration in normal man. - *J. Clin. Invest.* 17:683; 1938.
20. CHESLEY, L. C. - Renal excretion at low urine volumes and the mechanism of oliguria. - *J. Clin. Invest.* 17:591; 1938.
21. CHESLEY, L. C. - Urea excretion at low urine volumes. The calculation of "minimal" urea clearances. - *J. Clin. Invest.* 17:119; 1938.
22. CAMARA, A. - The twenty-four hourly endogenous creatinine clearance as a clinical measure of the functional state of the kidneys. - *J. Lab. Clin. Med.* 37:742; 1951.
23. CARGILL, W. H. - The measurement of glomerular and tubular plasma flow in the normal and diseased human kidney. - *J. Clin. Invest.* 28:533; 1949.
24. DOMINGUEZ, R. - On the renal excretion of urea. - *Am. J. Physiol.* 112:529; 1935.
25. DOMINGUEZ, R., and E. POMERENE. - Urea clearance and diuresis in man. - *J. Clin. Invest.* 22:1; 1943.
26. DUBOS, R., and B. F. MILLER. - The production of bacterial enzymes capable of decomposing creatinine. - *J. Biol. Chem.* 121:429; 1937.
27. DOLE, V. P. - Back-diffusion of urea in the mammalian kidney. - *Am. J. Physiol.* 139:504; 1943.



28. EMERSON, K. Jr., P. H. FUTCHER, and L. E. FARR. - The relation of high and low urea clearances to the inulin and creatinine clearances in children with the nephrotic syndromes. - *J. Clin. Invest.* 20:361; 1941.
29. EMERSON, K. Jr., and V. P. DOLE, 1943. - Diodrast and inulin clearances in nephrotic children with supernormal urea clearances. - *J. Clin. Invest.* 22:447; 1943.
30. FINDLEY, T. Jr. - The excretion of endogenous "creatinine" by the human kidney. - *Am. J. Physiol.* 123:260; 1938.
31. FERGUSON, M. H. — *Quart. J. Exper. Physiol.* 35:251; 1950 (Citado por Mandel, 1953).
32. FERNANDEZ, J., M. RAMIREZ, G. WHITTEMBURY y C. MONGE C. - El método de microdifusión de Conway. Su aplicación a la determinación de amoníaco, úrea y nitrógeno no proteico. - *Rev. Pat. Clin.* 1:50; 1956.
33. HARE, R. S. - Endogenous creatinine in serum and urine. - *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 74:148; 1950.
34. HAUGEN, H. N. and BLEGEN, E. M. - Plasma creatinine concentration and creatinine clearance in clinical work. - *Ann. Int. Med.* 43:731; 1955.
35. HAWK, Ph. B., B. L. OSER and W. H. SUMMERSON. - *Practical Physiological Chemistry*. - XIII Edit. - The Blakiston Company, Inc. New York, 1954.
36. HOLMAN, R. L. - Observations on the urea clearance in dogs. - *Am. J. Physiol.* 104:615; 1933.
37. HARE R. S., HARE K. - Measurement of glomerular filtration rate in the dog. - *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 87:119; 1954.
38. JOLLIFFE, N., J. A. SHANNON, and H. W. SMITH. - The excretion of urine in the dog. III. The use of non-metabolized sugars in the measurement of the glomerular filtrate. - *Am. J. Physiol.* 100:301; 1932.
39. JOLLIFFE, N. and H. CHASIS. - The filtration and secretion of exogenous creatinine in man. - *Am. J. Physiol.* 104:677; 1933.
40. JOLLIFFE, N. and H. W. SMITH. - The excretion of urine in the dog. - I. The urea and creatinine clearances on a mixed diet. - *A. J. Physiol.* 98:572; 1931.
41. KAPLAN, B. I. and H. W. Smith. - Excretion of inulin creatinine, xylose and urea in the normal rabbit. - *Am. J. Physiol.* 113:354; 1935.
42. KENNEDY, T. J., Jr., J. G. HILTON and R. W. BERLINER. - Comparison

- of inulin and creatinine clearances in the normal dog. - *Am. J. Physiol.* 171:1; 1952.
43. KENNEY, R. A. - Renal clearance of creatinine and urea in the west African. - *Brit. Med. J.* 1:1130; 1954.
  44. LEWIS, W. H., Jr. and ALVING, A. S. - Changes with age in the renal function in adult men; clearance of urea; amount of urea nitrogen in the blood; concentrating ability of the kidneys. - *Am. J. Physiol.* 123:500; 1938.
  45. LANDIS, E. M. ELSOM, K. A., P. A. BOTT and E. SHIELS. - Observations on sodium chloride restriction and urea clearance in renal insufficiency. - *J. Clin. Invest.* 14:525; 1935.
  46. LANGLEY, W. D. and M. EVANS. - The determination of creatinine with sodium 3.5 dinitrobenzoate. - *J. Biol. Chem.* 115:333; 1936.
  47. MILLER, B. F. and A. W. WINKLER. - The renal excretion of endogenous creatinine in man; comparison with exogenous creatinine and inulin. - *J. Clin. Invest.* 17:31; 1938.
  48. MILLER, B. F. and DUBOS, R. - Determination by a specific enzymatic method of the creatinine content of blood and urine from normal and nephritic individuals. - *J. Biol. Chem.* 121:457; 1937.
  49. MILLER, B. F. and DUBOS, R. Studies on the presence of creatinine in human blood. - *J. Biol. Chem.* 121:447; 1937.
  50. MILLER, B., A. LEAF, M. MAMBY, Z. MILLER. - Validity of the endogenous creatinine clearances as a measure of glomerular filtration rate in the diseased human kidney. - *J. Clin. Invest.* 31:309; 1952.
  51. MÖLLER, E., J. F. McINTOSH and D.D. VAN SLYKE. - Studies of urea excretion. - II. Relationship between urine volume and rate of urea excretion by normal adults. - *J. Clin. Invest.* 6:427; 1929.
  52. MANDEL, E. E. and JONES, F. L. - III. Evaluation of methods measuring creatinine. - *J. Lab. and Clin. Med.* 41:323; 1953.
  53. MANDEL, E. E., JONES, F. L., WILLIS, J. J. and CARGILL, W. H. - Renal excretion of creatinine and inulin in man. - *J. Lab. Clin. Med.* 42:621; 1953.
  54. OWEN, J. A., B. ICGO, F. J. SCANDRETT and C. P. STEWART. - The determination of creatinine in plasma or serum, and urine; a critical examination. - *Biochem. J.* 58:426; 1954.

55. PETERS, J. P. and D. D. VAN SLYKE. - Quantitative Clinical Chemistry. II. Methods (p. 208). - The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1932.
56. POPPER H., MANDEL, E. and MEYER H. - Zur Kreatin investimmung. - Biochem. Ztschr. 291, 354; 1937.
57. POPPER, H. and E. MANDEL. - Filtrations-und Reasorptionsleistyng in der Nierenpathologie. - Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 53:685; 1937.
58. REHBERG, P. B. - Studies on kidney function. II. The excretion of urea and chlorine analyzed according to a modified filtration-reabsorption theory. - Biochem. J. 20:461; 1926.
59. RAISZ, L. G.; J. D. ROSENBAUN, TH. E. PROUT and W. H. RUSELL. - Procedure for clinical evaiuation of renal function. - J. A. M. A. 162: 266; 1956
60. RICHARDS, A. N., B. B. WESTFALL and BOTT, P. A. - Inulin and creatinine clearance in dogs, with notes on some late effects of uranium poisoning. - J. Biol. Chem. 116:749; 1936.
61. RICHARDS, A. N.; P. A. BOTT and B. B. WESTFALL. - Experiments concerning the possibility that inulin is secreted by the renal tubules. - Am. J. Physiol. 123:281; 1938.
62. REHBERG, P. B - Studies on kidney function. I. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. - Biochem. J. 20:447; 1926.
63. SHANNON, J. A. - Glomerular filtration and urea excretion in relation to urine flow in the dog. - Am. J. Physiol. 117:206; 1936.
64. SHANNON, J. A. - The excretion of inulin by the dog. - Am. J. Physio: 112:405; 1935.
65. SMITH, W. W., N. FINKELSTEIN and H. W. SMITH. - Renal excretion of hexitols and their derivatives and of endogenous creatinine-like chromogen in dog and man. - J. Biol. Chem. 135:231; 1940.
66. SMITH, H. W., W. GOLDRING, and CHASIS, H. - The measurement of the tubular excretion mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney. - J. Clin. Invest. 17:263; 1938.
67. SHANNON, J. A. - The renal reabsorption and excretion of urea under conditions of extreme diuresis. - Am. J. Physiol. 123:182; 1938.
68. SHOCK, H. K. and A. A. CAMARA. - Endogenous creatinine clearance. Method in Medical Research. 5:214; 1952. - The Year Book Publishers, Inc. Chicago.

69. SHOCK, N. W. - Renal function tests in aged males. - *Geriatrics*, 1:232; 1946.
70. STENITZ, K. and H. TÜRKAND. - The determination of the glomerular filtration by the endogenous creatinine clearance. - *J. Clin. Invest.* 19:285; 1940.
71. SHANNON, J. A. and H. A. RANGES. - On the tubular excretion of creatinine in normal man. - *J. Clin. Invest.* 20:169; 1941.
72. SIROTA, J. H., D. S. BALDWIN and H. VILLAREAL. - Diurnal variations of renal function in man. - *J. Clin. Invest.* 29:187; 1950.
73. SMITH, H. W. - *The kidney. Structure and function in health and disease.* - Oxford University Press. N. Y. 1951.
74. SMITH, H. W. - *Principles of renal physiology.* - Oxford University Press. N. Y. 1956.
75. VALVERDE, M. A. - *Contribución al estudio de la función renal.* - Tesis de Bachillerato 1579, 1947; Lima.
76. VALDERRAMA, C. - *Contribución al estudio de la función renal en los estados de pre-eclampsia y eclampsia.* - Tesis de Bachillerato 2121, 1951; Lima.
77. VAN SLYKE, D. D., A. A. HILLER & B. MILLER. - The clearance extraction percentage and estimated filtration of sodium ferrocyanide in the mammalian kidney. Comparison with inulin, creatinine and urea. - *Am. J. Physiol.* 113:611; 1935.
78. VAN SLYKE, D. D. - The effect of urine volume on urea excretion. - *J. Clin. Invest.* 26:1159; 1947.
79. VAN SLYKE, D. D., C. P. RHOADS, A. HILLER and A. ALVING. - The relation of the urea clearance to the renal blood flow. - *Am. J. Physiol.* 110, 387; 1934.
80. WHITE, H. L. and P. HEINEBECKER. - Observations on creatinine and urea clearance on responses to water ingestion and on concentrating power of kidney in normal diabetes insipidus and hypofisectomized dogs. - *Am. J. Physiol.* 123:566, 1938.
81. WOLF, A. V. - *The urinary function of the kidney.* - Grune & Stratton, Inc. New York. 1950.