

ANALES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

TOMO XXXI N^o 4

LIMA, CUARTO TRIMESTRE DE 1948

CONCEPTOS MODERNOS SOBRE LA FISILOGIA DEL RIÑÓN *

POR ELLIOT V. NEWMAN.

Profesor Asistente de Medicina de la Escuela
de Medicina de Johns Hopkins. Baltimore.

INDICE

<i>Introducción</i>	I
<i>Principios y medición de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular</i>	II
<i>Patrones de excreción de electrolitos</i>	III
<i>Excreción de la urea</i>	IV
<i>Secreción tubular; circulación renal del plasma</i>	V
<i>La circulación renal en la coartación aórtica</i>	VI
<i>El mecanismo de acción de las drogas diuréticas</i>	VII
<i>La circulación y la excreción de sal y agua en la descompensación cardíaca</i>	VIII
<i>Conclusión</i>	IX

INTRODUCCION

El estudio de la fisiología del riñón puede ser, en mi opinión, de gran interés para el clínico y de alguna ayuda para la comprensión y tratamiento de pacientes con dolencias que comprometan directa o indirectamente al riñón. La mayor parte de mi disertación, sin embargo, se apartará de cualquier aplicación in-

* Nota. Este trabajo es un resumen de las lecciones inéditas del Profesor Elliot V. Newman, dictadas en la Universidad de Montreal, Canadá por invitación especial al autor, que ofrecemos a los lectores de los Anales como una primicia de colaboración del eminente clínico y fisiólogo Dr. Newman, del Department of Medicine, Physiological Division, Johns Hopkins. School of Medicine.

CARLOS MONGE.

mediata a la práctica clínica, pero confío que pueda ser de algún valor para la comprensión de procesos nosológicos.

El clínico experimentado, al cuidar a determinado paciente, siempre trata de reunir tanta información como sea posible de todas las fuentes, tales como los antecedentes personales y familiares, el examen clínico y los datos de laboratorio. Estudiar los detalles y principios de la fisiología obtenidos mediante la investigación experimental significa solamente extender nuestro estudio y curiosidad clínicos más allá de los problemas inmediatos o más allá del paciente considerado individualmente. La investigación del paciente por medio de métodos de laboratorio no sustituye, en verdad, el juicio y discernimiento del clínico experimentado, sino es solamente otra fuente de información para aclarar o ayudar la conducta a seguir en el tratamiento del paciente.

Menciono estas ideas porque se ha dicho, y lo han dicho inclusive algunos médicos que son investigadores reputados, que los médicos jóvenes están sujetos a dejarse llevar demasiado por detalles experimentales nuevos y a perder su discernimiento clínico. La respuesta a esta objeción de dar demasiado énfasis a los estudios de investigación, está, pienso yo, en asumir una actitud correcta. Dicha actitud ha sido perfectamente expresada por el famoso descubridor del estetoscopio en su tesis doctoral. LAENNEC escribió: "Profeso la medicina libre, no estoy con los antiguos ni con los modernos sino busco la verdad en ambos, y pongo a prueba todo por repetidas veces".

Durante la presentación de estas lecciones me apoyaré por supuesto y en grado sumo en el trabajo y los principios de los grandes precursores y maestros en el campo de la fisiología renal tales como CUSHNY, RERBERG, RICHARDS, MARSHALL, VAN SLYKE, GAMBLE, SHANNON y SMITH.

La historia de la fisiología renal ha sido clara e interesantemente descrita por SMITH en sus "Lectures on the Kidney" y el papel jugado por cada investigador en el desarrollo de nuestros conocimientos también ha sido señalado.

En el afán de ser breve y conciso, no revisaré nuestros conocimientos en la materia en forma cronológica sino más bien trataré de presentar la estructura lógica de nuestros actuales conocimientos, ilustrándolos y ampliándolos con algunas de nuestras observaciones experimentales y clínicas. Las referencias

bibliográficas frecuentes serán evitadas con el pleno convencimiento de que la mayor parte de nuestras ideas se han derivado del estímulo de los trabajos de investigadores pasados y presentes en el campo de la fisiología renal.

II. PRINCIPIOS Y MEDICION DE LA FILTRACION GLOMERULAR Y DE LA REABSORCION TUBULAR

Antes de presentar a ustedes las observaciones sobre la fisiología anormal del riñón enfermo quisiera enfocar el tema mediante algunas consideraciones más o menos detalladas sobre los métodos para medir funciones renales específicas.

Practicamente, todas las sustancias que normalmente se presentan en la orina son el resultado de dos procesos en el riñón. En primer lugar, estas sustancias son filtradas a través del glomérulo; en segundo lugar, las células de los túbulos renales reabsorben una fracción de las mismas que el glomérulo les ofrece. La cantidad que aparece en la orina es por consiguiente la fracción del filtrado glomerular que no ha sido reabsorbido. Estas interrelaciones pueden ser convenientemente expresadas por la fórmula:

$$G - R = Ur$$

donde G, es la cantidad filtrada a través del glomérulo; R, la cantidad reabsorbida por los túbulos y, Ur, la cantidad en la orina en cualquier momento.

Por ahora no tomaré en consideración la creatinina y sustancias extrañas tales como el rojo de fenol, diodrast y el para-amino ácido hipúrico, que el túbulo renal tanto segrega como filtra.

Para poder describir el mecanismo de excreción es necesario determinar la cantidad de filtrado glomerular o sea el índice de filtración glomerular. Conociendo la cantidad en la orina y la cantidad filtrada puede calcularse la cantidad reabsorbida por los túbulos:

$$R = G - Ur$$

El método para determinar el índice de filtración glomerular puede ser ilustrado por un estudio de la excreción de la inulina,

del manitol o del tiosulfato. Preguntemos: ¿cuáles son las propiedades de una sustancia que puede ser empleada para medir el índice de filtración glomerular? Primero, la sustancia debe difundirse libremente a través de los capilares glomerulares. Es decir, que por cada centímetro cúbico de plasma que se filtre, la cantidad de sustancia presente en cada centímetro filtrado, debe también pasar a través de la membrana. Segundo, la sustancia que ha sido filtrada debe pasar a través de las nefronas y aparecer en la orina sin disminuir por reabsorción tubular ni aumentar por secreción del túbulo. Por consiguiente podemos establecer el postulado de que toda la sustancia encontrada en la orina en un tiempo dado proviene única y totalmente del filtrado glomerular y que cada cc. de plasma filtrado contribuyó con todo su contenido a la cantidad total encontrada en la orina. Entonces, si conocemos la concentración de la sustancia en el plasma o el número de miligramos en cada cc. de plasma, podemos calcular cuántos cc. de plasma pasaron a través de los glomérulos, dividiendo el total de miligramos en la muestra de orina entre el número de miligramos de cada cc. de plasma. Por ejemplo, si es que hay un miligramo de la sustancia por cada cc. de plasma y luego encontramos 130 miligramos en la orina de un minuto, concluimos que 130 cc. de plasma deben haberse filtrado a través de los glomérulos en un minuto para suministrar los 130 miligramos encontrados.

Ahora podemos expresar nuestros cálculos del índice de filtración glomerular en una forma simbólica más concisa. Sea U la concentración en miligramos por cada cc. de orina colectada, y V el número de cc. de orina colectada en un minuto. UV será por lo tanto, la cifra de excreción o los miligramos excretados en un minuto. P es la concentración de plasma en miligramos por cc. Nuestros cálculos pueden presentarse en la siguiente forma:

$$\frac{UV}{P} = \text{cc. por minuto (filtrados)} = C$$

En otras palabras, si conocemos la cantidad en la orina (UV) podemos calcular cuántos centímetros cúbicos de plasma fueron depurados de la sustancia para suministrar dicha cantidad. Des-

de que en nuestro postulado original esta sustancia (inulina, por ejemplo) es depurada del plasma solamente por el pasaje real del plasma filtrado a través del glomérulo, la depuración; G es el índice (cifra) de la filtración glomerular.

Si nuestros postulados han de ser probados experimentalmente, podemos establecer algunos corolarios. Volvamos a nuestro primer ejemplo, de un miligramo de sustancia por cc. de plasma y de 130 miligramos excretados en la orina en un minuto resultantes de 130 miligramos de plasma filtrados. Desde que la sustancia es libremente difusible, dos miligramos por cc. en plasma resultarán en 260 miligramos por cc. en la orina; cuatro miligramos por cc. en 520 miligramos por minuto y así sucesivamente. En otras palabras, la cifra de excreción en la orina (UV) estará directamente en proporción a la concentración P del plasma. Esto resultará en una depuración constante.

El hallazgo de una depuración constante frente a una amplia variación de la concentración plasmática es también un argumento evidente, en contra de cualquier proceso de secreción o reabsorción tubular de la sustancia. La respuesta de las funciones tubulares no es, por lo general, directamente proporcional a la concentración plasmática. En otras palabras, la depuración, no permanece constante frente a grandes variaciones de la concentración en el plasma.

Una ilustración de depuración constante con concentraciones variables en el plasma se observa cuando se determina la del tiosulfato y de la inulina después de inyecciones intravenosas únicas. En la Figura N^o 1, las concentraciones del plasma bajan uniformemente mientras que las de la inulina y del tiosulfato permanecen constantes e iguales. La igualdad y constancia de los valores de la depuración de estas dos sustancias es prueba de que son excretadas por idéntico mecanismo renal; es decir, por filtración.

Otro corolario de nuestro postulado es que el volumen de orina producida no debe tener efecto sobre la depuración. El volumen de orina o agua excretado depende de la proporción del agua filtrada que se ha reabsorbido. Una eliminación grande de orina significa menor reabsorción tubular y una eliminación pequeña mayor reabsorción de agua. Por regla general, cuando se reabsorbe más agua en el túbulo renal, mayor cantidad de sólidos tienden a ser reabsorbidos con ella e inversamente una reab-

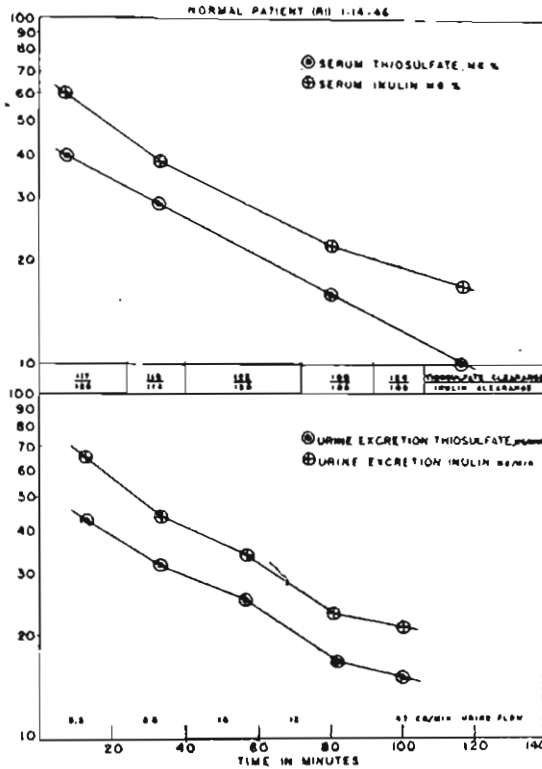


Figura 1. Muestra la proporcionalidad entre el grado de excreción y la concentración plasmática de inulina y tiosulfato, resultando en una depuración constante e igual. El volumen de orina varió en 4.7 á 16 cc./min. Se hizo inyecciones intravenosas únicas de inulina y tiosulfato veinte minutos antes de la prueba. Depuraciones en cc./minuto.

sorción menor de agua aumenta la eliminación de sólidos. La eliminación de la sustancia que se emplea para la medición del índice de filtración glomerular no debe ser afectada por reabsorción de agua ni por la eliminación de orina. En la Figura Nº 1, observamos que la eliminación de orina variaba desde los 16 cc. por minuto en un periodo, a 4 cc. de orina en otro, permaneciendo la depuración de la inulina y del tiosulfato igual y constante. De este modo tenemos mayor certidumbre de que no se produce reabsorción de estas sustancias a través de las células

tubulares y que toda la sustancia depurada por filtración aparece en la orina.

Puede presentarse la objeción de si la depuración de estas sustancias seguirá teniendo el mismo valor como medida del índice de filtración glomerular en los casos en que el riñón está enfermo. Es concebible que algunas de las sustancias puedan ser reabsorbidas a través de células tubulares enfermas. Algunas pruebas de que dicha reabsorción no se produce pueden ser obtenidas mediante la comparación de las depuraciones de la inulina y el tiosulfato en muchos tipos de afección renal.

Es sorprendente cómo dos sustancias tan diferentes como la inulina y el tiosulfato tengan las mismas propiedades en el mecanismo renal de excreción. La inulina es un azúcar inerte de elevado peso molecular mientras que el tiosulfato es un electrolito inorgánico. Se podría suponer que el electrolito fuera más fácilmente reabsorbido que el azúcar de gran peso molecular; lo que produciría una discrepancia en la depuración de las dos sustancias si fueran medidas simultáneamente en riñones enfermos. En la Figura N^o 2, tenemos datos de depuraciones simultáneas de inulina y tiosulfato en pacientes con muchos tipos de enfermedad renal: glomérulo-nefritis aguda y crónica, nefritis por sulfonamidas, glomérulo-esclerosis diabética, nefritis crónica con uremia y nefritis crónica en el período nefrótico. No hay divergencia significativa entre las depuraciones de las dos sustancias en ninguna de dichas enfermedades renales.

Me parece que el descubrimiento de que el tiosulfato llena los requerimientos necesarios para medir la cifra de la filtración glomerular fué una sorpresa para los fisiólogos del riñón. Los electrolitos inorgánicos no son por lo general sustancias inertes como la inulina y se pensó que eran siempre reabsorbidos en buena parte por las células de los túbulos renales. El descubrimiento fué hecho durante la última guerra por GILMAN, conocido farmacólogo mientras trabajaba en antídotos para gases asfixiantes en el Edgewood Arsenal, cerca de Baltimore. Durante el curso de experimentos en perros notó que el tiosulfato era excretado rápidamente después de su inyección y su depuración era idéntica a la de la creatinina. Se idearon métodos para medir el tiosulfato del plasma y junto conmigo determinamos el mecanismo de la excreción en el hombre por medio de estudios de depuración en el Johns Hopkins Hospital. Echando una mi-

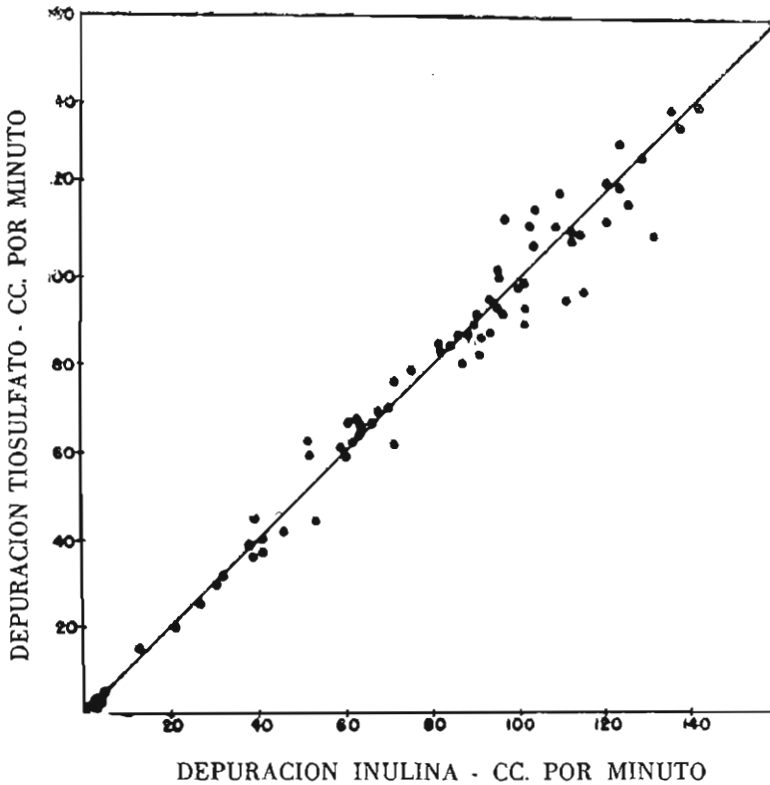


Figura 2. Depuraciones simultáneas de inulina y tiosulfato, que muestran la igualdad de la depuración en pacientes con muchos tipos de enfermedad renal y diferentes grados de lesión renal. Ver texto.

rada retrospectiva debe señalarse que algunos años antes de que cualquier concepto sobre depuración fuera definido y aún antes de la búsqueda que condujo al uso de la inulina, el tiosulfato se empleó en Europa como una prueba de función renal. Inyectando una cantidad standard y midiendo la cantidad excretada se obtenía un índice de la función renal pero que no tenía significado fisiológico preciso.

La investigación que condujo al uso de la inulina como una medida de la cifra de filtración glomerular fué guiada por principios fisiológicos y químicos que también llevaron a los fisiólogos a pensar que un electrolito sería difícilmente excretado solo y totalmente por filtración glomerular. De esta manera, el

tiosulfato, que había sido empleado con éxito como una prueba empírica de función renal no se consideró como una sustancia de empleo lógico, pero se investigó debido a las vicisitudes de la guerra que pusieron a un farmacólogo acucioso que estudiaba antidotos contra gases asfixiantes junto con un médico interesado en fisiología renal.

Creo que la tesis de LAENNEC debe ser reproducida una vez más: "No estoy con lo antiguo ni con lo moderno, sino busco la verdad en ambos". Se habría procedido bien si se hubiese huscado la verdad antes en la vieja prueba del tiosulfato.

Después de estos comentarios sobre la inulina y el tiosulfato y antes de pasar a la aplicación y medida de los índices de filtración glomerular, yo quisiera señalar algunas de las características del manitol. El manitol es empleado en la misma forma que la inulina o el tiosulfato para la medición de la cifra de la filtración glomerular, pero debido a algunas de sus propiedades especiales, tiene más ventajas. Durante el curso del estudio de la depuración del manitol en pacientes con inyecciones intravenosas únicas, noté que la concentración del suero ofrecía una línea característica para cada sujeto. En la Figura N^o 3 se ve un ejemplo de la concentración en el suero y del índice de excreción en la orina en un sujeto normal. Cuando la concentración en el suero se inscribe en una escala logarítmica se obtiene una línea recta. La línea es recta porque la concentración en el suero disminuye tanto más cuanto más sustancia hay en el plasma (cuando la concentración de plasma es mayor). El hecho importante es que se presenta una línea recta característica. Cuando examiné enfermos del riñón con esta técnica, la línea presentaba una curva que dependía del índice (cifra) de la concentración glomerular. En la Figura N^o 4, se ve el resultado en 4 pacientes: el primero con función renal ausente prácticamente, debido a nefritis con uremia; el segundo con una reducción de cerca del 50% debida a nefritis, y el tercero con índice de filtración glomerular normal. Evidentemente podía ser posible la medición del índice (cifra) de filtración glomerular, únicamente por medio del análisis del suero, sin colección de orina midiendo la rapidez de la disminución de la concentración en el suero después de una sola inyección.

Para poder establecer la precisión de este método se vió que era necesario comparar la velocidad de la caída de las líneas o

MANITOL EN SUERO. Miligramos por 100 M. L. (*)
 INDICE DE EXCRECION DE MANITOL. Miligramos por
 minuto (x)

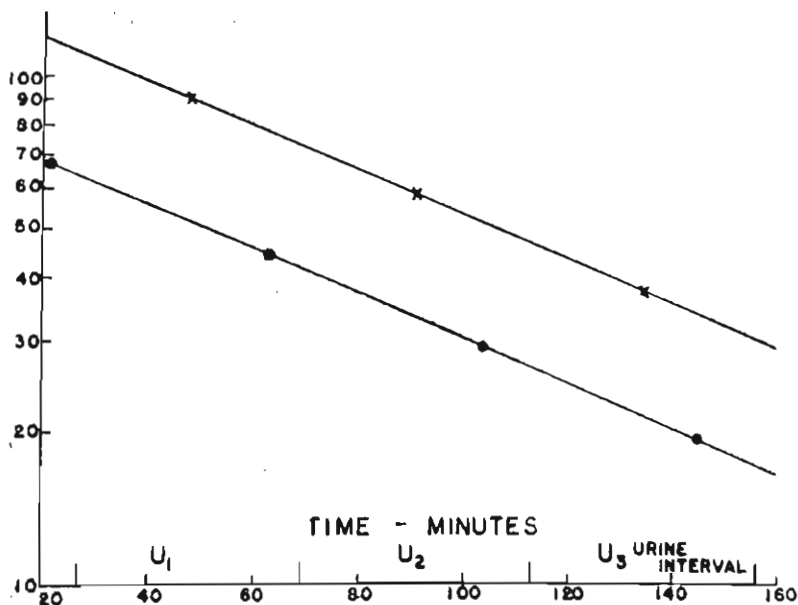


Figura 3. Después de una inyección única, la concentración en el suero de manitol, muestra una relación logarítmica con el tiempo. El grado de excreción es proporcional a la concentración plasmática. Las depuraciones para las tres muestras de orina colectadas fueron: 164, 155, 161 cc. Minuto; 1.73 mts.2 de área de superficie corporal.

las curvas presentadas en las líneas, con la prueba de la depuración del manitol o sea el índice de filtración glomerular.

En la Figura N° 5, se encuentran los datos comparativos de las gradientes de las líneas del suero con la depuración del manitol en muchos tipos de pacientes. Este resultado depende del hecho de que el manitol después de la inyección se disuelve en todo el fluido extracelular del cuerpo y de allí en adelante la disminución de su concentración en el suero es causada solamente por la depuración del plasma, por los glomérulos. Este método de conocer la depuración del manitol por medio, únicamente del análisis del suero, puede ser particularmente útil en el caso de niños, donde el problema de reunir con precisión pequeñas cantidades de orina, es bastante difícil. Del mismo modo, con el

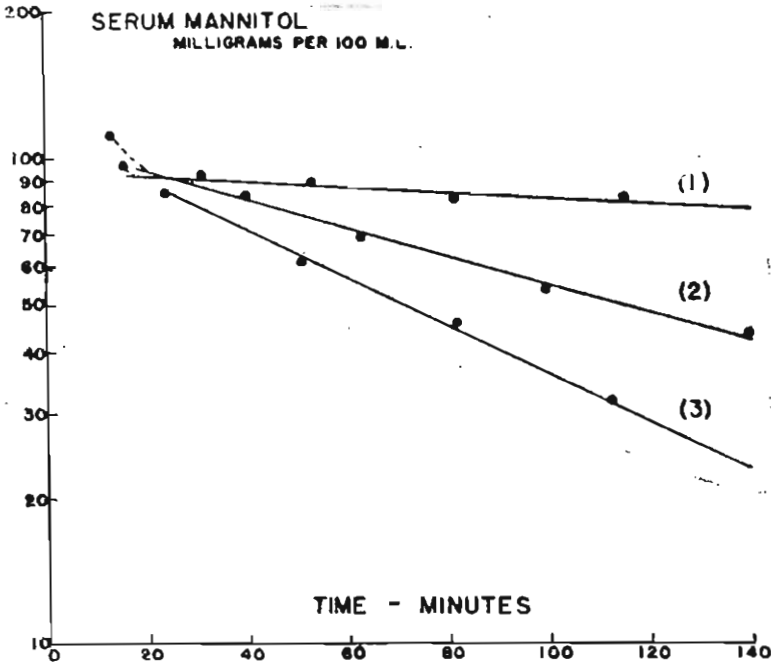


Figura 4. Ilustra el cambio en el grado de descenso de la concentración de manitol en el suero, frente a una depresión de la función renal. Curva (1). Paciente nefrítico. Depuraciones: 6 cc./min./1.73 mts.2; Curva (2). Paciente hipertenso. Depuración: 81 cc./min./173 mts.2; Curva (3). Normal. Depuración: 128 cc./min./1.73 mts.2. El declive de estas curvas representa la depuración como cc./min./100 cc. de líquido extracelular.

manitol, también se puede medir el volumen de líquido extracelular, pero no discutiré estos métodos ahora.

Hasta aquí hemos considerado los mecanismos de excreción de la inulina, del tiosulfato y del manitol, y armados de estas sustancias estamos en condiciones de determinar con cierta precisión y seguridad el índice de filtración glomerular bajo cualquier circunstancia por el análisis del plasma y de la orina. Ahora podemos abordar la medición de la cantidad de cualquier otra sustancia (X) filtrada a través del glomérulo y resolver la relación cuantitativa que hay entre filtración glomerular y reabsorción tubular. La cantidad de cualquier sustancia X filtrada es simplemente la cantidad de X en cada cc. de plasma multiplicada por el número de cc. filtrados (o sea, multiplicada por la

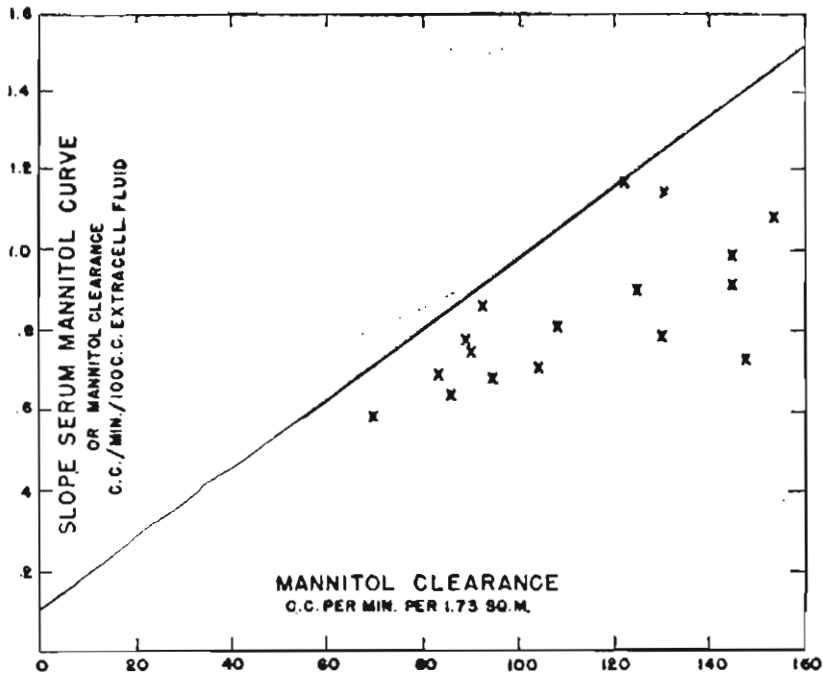


Figura 5. Gradientes de las curvas de manitol ó porcentaje de líquido extracelular depurado por minuto en sujetos normales, nefríticos, e hipertensos; frente a medidas de depuración de manitol en cc./min. por 1.73 mts.2 de área de superficie corporal.

cifra en cc. obtenida por la depuración de la inulina o del tiosulfato). Conociendo la cantidad que llega a los túbulos y la cantidad que se encuentra en la orina, podemos completar nuestros cálculos sobre la cantidad de X reabsorbida por los túbulos (Ecuación 1) que es así, mediante una simple resta:

$$R_x = \frac{(UV)_{in}}{P_{in}} \cdot P_x - (UV)_x$$

O:

$$R_x = C_{in} \cdot P_x - (UV)_x$$

donde C_{in} representa la depuración de la inulina en cc. por minuto.

Esta forma de expresar la reabsorción tubular es particularmente útil en el estudio del mecanismo de excreción de sustancias tales como la glucosa. Por medio de ella podemos llegar a una definición más precisa de lo que es comúnmente llamado el "umbral" renal. Nosotros sabemos que la glucosa es una sustancia libremente difusible y está bien fundado en hechos experimentales que la glucosa es filtrada a través de los glomérulos como lo son todos los demás constituyentes del plasma a excepción de las proteínas y de las sustancias unidas a las proteínas. En condiciones normales la glucosa no aparece en la orina, por consiguiente, toda la glucosa es reabsorbida por los túbulos renales.

La definición común de "umbral" de glucosa es la cifra de glucosa en el plasma que da lugar a glucosuria. De las relaciones hasta aquí estudiadas aparece que la glucosa se presentará en la orina cuando la cantidad de glucosa filtrada exceda la capacidad de los túbulos para reabsorberla.

La cantidad de glucosa filtrada depende no solamente de la concentración del plasma sino también de la velocidad a la que el plasma es filtrado de modo que el umbral puede cambiarse por un cambio de la velocidad de filtración. Este factor puede ser responsable por el umbral alto o los niveles más altos de glucosa necesarios para producir glucosuria en muchos pacientes con nefritis o nefroesclerosis. También se observa un umbral alto en pacientes con desfallecimiento cardíaco. A causa de que existe una disminución en la velocidad de filtración, se necesitaría una cantidad más grande de glucosa en cada cc. de fluido filtrado para producir una sobrecarga del mecanismo de reabsorción tubular renal. Un umbral disminuido puede deberse a mayor velocidad de filtración tubular o a una disminución de la capacidad de los túbulos para reabsorber glucosa.

Un buen ejemplo de disminución de la reabsorción tubular se presenta experimentalmente mediante la administración de floridzina y clínicamente en los pacientes con las llamadas "glucosurias renales". En estas circunstancias, los túbulos no están sobrecargados por mayor filtración o nivel de plasma aumentado sino porque su capacidad para reabsorber está reducida. Con la floridzina es posible "envenenar" completamente la reabsorción de glucosa de modo que la depuración de éstas es igual a la de la inulina. En este caso, la glucosa llena todos los requerimientos para la medición de la filtración, en otras palabras, toda la

sustancia filtrada aparece en la orina sin sustracción ni adición por los túbulos.

Esto conduce quién sabe al más útil método de pensar acerca del procedimiento de filtración y reabsorción de cualquier sustancia excretada por el riñón, que nosotros deseamos estudiar.

Volviendo al ejemplo de la excreción de glucosa y el efecto de la floridzina, supongamos que el efecto del "envenenamiento" completo de la reabsorción tubular desaparece progresivamente. Al principio la depuración de la glucosa será idéntico con la depuración de la inulina, puesto que ambos son depurados sola y totalmente por la filtración glomerular. La relación entre las dos depuraciones, el de la glucosa con el de la inulina, será pues numéricamente: 1. Tan pronto como el efecto de la floridzina comienza a desaparecer se producirá alguna reabsorción de glucosa por los túbulos. Esto estaría representado por una disminución de la depuración de la glucosa puesto que una fracción de la glucosa filtrada no se encontrará en la orina. Si la cantidad reabsorbida es el 10% de glucosa, la depuración de la glucosa será 10% menor que el índice de filtración o depuración de la inulina. La relación entre las depuraciones de la glucosa y de la inulina será pues de 0.9, en el sentido de que el 90% de la glucosa filtrada aparece en la orina. Análogamente, si nosotros determinamos las depuraciones de cualquier sustancia en el plasma que es filtrada en la misma forma que la inulina pero que a diferencia de la inulina es reabsorbida en alguna proporción, la depuración de la sustancia reabsorbida X será más baja en proporción directa a la reabsorción. En una forma más concisa nosotros podemos expresarlo así:

$$\frac{C_x}{C_{in}} \cdot 100 = \text{porcentaje de X filtrado que se excreta.}$$

O:

$$1 - \frac{C_x}{C_{in}} \cdot 100 = \text{porcentaje de X filtrado que es reabsorbido.}$$

Se llama a estas expresiones, relaciones de depuración y nos dan directamente la relación que existe entre filtración y reabsorción.

III. PATRONES DE EXCRECIÓN DE ELECTROLITOS

En la persona normal y bajo circunstancias ordinarias las relaciones entre las depuraciones que representan el porcentaje excretado de la mayor parte de sustancias son muy bajas; es decir, que solamente una mínima fracción del material filtrado es excretado. Esto es especialmente cierto para el agua y particularmente para los electrolitos: cloro y sodio. El potasio, fosfato y sulfato tienen relaciones mucho más altas, es decir, una mayor proporción de cantidad filtrada es excretada.

Es muy interesante señalar que teleológicamente es una necesidad que estos electrolitos que se encuentran en el plasma en una concentración baja, tengan una depuración alta mayor o una menor reabsorción tubular, si es que su eliminación en total va a ser adecuada para el mantenimiento del equilibrio metabólico. Las concentraciones de potasio, fosfato y sulfato oscilan entre los límites de 1 a 5 miliequivalentes por litro mientras que el cloro y el sodio están entre los 100 y 140 miliequivalentes por litro. De este modo una depuración baja o un alto índice de reabsorción son suficientes para producir una eliminación diaria adecuada de cloro y sodio en contraste con las depuraciones más altas o menores índices de reabsorción del potasio, fosfato y sulfato.

Creo que debo detenerme ahora para recordarles a Uds. de la estructura electrolítica del plasma humano normal y también para explicarles el empleo del término "miliequivalentes". En la Figura N° 6 se muestra la conocida representación de los iones positivos y negativos dada en el maravilloso syllabus de GAMBLE, sobre la anatomía química de los flúidos orgánicos. Es una ley inviolable de las soluciones electrolíticas como el plasma, que las cargas positivas de los iones positivos deben ser compensadas por un número total igual de cargas negativas de los iones negativos. Para poder representar cuantitativamente las sustancias positivas o básicas y equipararlas lógicamente con las sustancias negativas o ácidas, debe idearse algún sistema que tome en cuenta dos propiedades variables de los electrolitos.

Primera, un peso igual de dos sustancias no tiene el mismo número de iones. Por ejemplo, el peso atómico del sodio es de 23 y el del cloro de 35, de modo que 23 gramos de sodio contienen

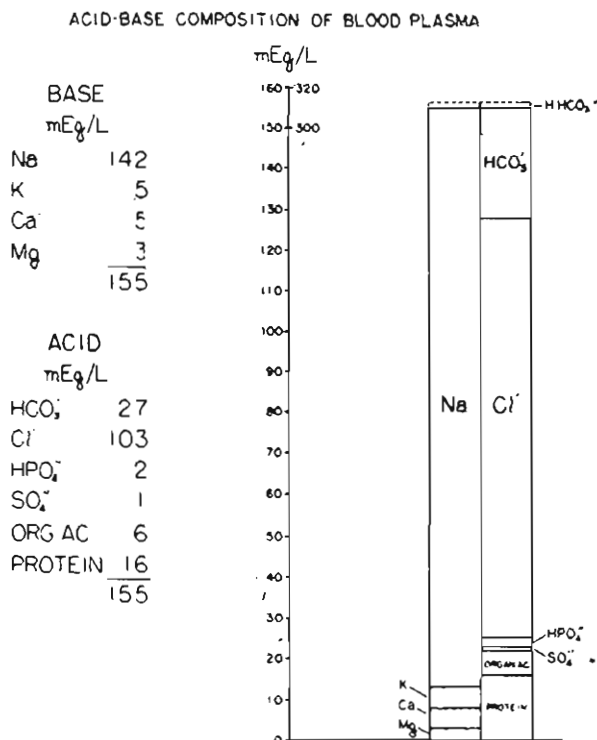


Figura 6. Esquema de Gamble, de la estructura electrolítica del plasma.

igual número de iones que 35 gramos de cloro. Estos son los pesos "equivalentes" de sodio y de cloro, puesto que estas cantidades están electrolíticamente compensadas o igualadas. Si un equivalente de sodio es de 23 gramos, un miliequivalente será la milésima de 23 o sea, 0.023 gramos, es decir, 23 miligramos. Se usa miliequivalentes en lugar de equivalentes porque es más conveniente describir las pequeñas concentraciones en el plasma en números enteros de miliequivalentes en vez de pequeñas fracciones de equivalentes.

La segunda propiedad variable de los electrolitos es el número de cargas o sea la valencia de los iones. El sodio y el cloro tienen cada uno la valencia de uno, de modo que sus pesos atómicos son pesos equivalentes. Sin embargo, si hablamos de un ion, como el calcio o el sulfato que tienen dos cargas, o sea la

valencia de 2, el peso equivalente será la mitad del peso atómico puesto que cada átomo tiene dos cargas que serán equivalentes electrolíticamente a dos átomos que tiene una sola valencia.

En resumen, el número de miliequivalentes en cualquier cantidad de un electrolito, es el peso en miligramos dividido por el peso atómico y multiplicado por la valencia de un ion. Esta terminología representa a las sustancias sobre una base verdaderamente comparable: en sus propiedades equivalentes como electrolitos en sus reacciones con otros electrolitos. El empleo de las mediciones en miliequivalentes resulta muy útil para describir

PATRONES DE FILTRACION Y REABSORCION CON BALANCE SALINO

C_{in}		% Reabsorbido $\frac{C_{Na}}{C_{in}} \cdot 100$	% Excretado $\frac{C_{Na}}{C_{in}} \cdot 100$	Depuración $\frac{UV_{Na}}{P_{Na}}$	Eliminación Total Diaria CINa	Urea Sanguínea
100	cc/min.	99.5%	0.5%	0.5 cc/min.	5.8 grams.	10 mg.% Nor-
50	cc/min.	99 %	1 %	0.5 cc/min.	5.8 grams.	20 mg.% males
25	cc/min.	98 %	2 %	0.5 cc/min.	5.8 grams.	40 mg.%
12.5	cc/min.	96 %	4 %	0.5 cc/min.	5.8 grams.	80 mg.%
6.25	cc/min.	92 %	8 %	0.5 cc/min.	5.8 grams.	160 mg.%

TABLA I

Ilustra el hecho de que con un porcentaje alto de reabsorción de sal filtrada, una pequeña disminución en el porcentaje de reabsorción tubular puede compensarse por grandes reducciones en la cantidad de sal filtrada. Desde que la concentración plasmática de sodio es alta, es suficiente una pequeña depuración plasmática de sodio (0.5 a 1.0 cc. por minuto) para mantener normal la eliminación de sal.

La excreción de úrea sin embargo, se gobierna primariamente por el índice de filtración glomerular, pero el nivel sanguíneo de úrea no puede elevarse por encima del valor normal, hasta producirse una reducción mayor del 50% del índice de filtración.

Pequeños cambios en el porcentaje de sal filtrada reabsorbida pueden ser compensados con grandes cambios en el índice de filtración glomerular, permaneciendo normal la eliminación de sal.

las relaciones entre los electrolitos del plasma, lo que no sería demostrado claramente si se hicieran las mediciones en miligramos por ciento o volúmenes por ciento.

El patrón general de filtración y reabsorción del sodio puede verse en la Tabla I. Es claramente perceptible que con cualquier velocidad de filtración, aún con una reducida a grado extremo, puede mantenerse una eliminación adecuada de sal, mediante una ligera reducción en la proporción de reabsorción que como se ha demostrado antes, es normalmente muy alta.

Sin embargo, la excreción de úrea es afectada en proporción directa a la reducción de la velocidad de filtración y, como demostraré más adelante, la reabsorción tubular renal de la úrea juega solamente un rol secundario en la regulación de la cantidad excretada.

De este modo en el sujeto normal y en los individuos con función renal reducida, la cantidad total de electrolitos del cuerpo y las concentraciones en los líquidos orgánicos puede ser conservada notablemente constante, por el proceso de reabsorción variable selectiva. De la misma manera puede ilustrarse, el me-

FILTRACION BAJA CON BALANCE SALINO, EDEMA O DESHIDRATACION

C _{in} Indice Filt.	% Reabsorbido	% Excretado	Depuración	Eliminación Total diaria CINa	Urea Sanguínea	
	$1 - \frac{C_{Na}}{C_{in}} \cdot 100$	$\frac{C_{Na}}{C_{in}} \cdot 100$	$\frac{U_{Na}}{P_{Na}}$			
25 cc/min.	98 %	2 %	0.5 cc/min.	5.8 grams.	40 mg%	Balance Compensación Tubular
25 cc/min.	99.5%	0.5%	0.125 cc/min.	1.45 grams.	40 mg%	Edema Retención Tu- bular
25 cc/min.	96 %	4 %	1.0 cc/min.	11.6 grams.	40 mg%	Deshidratación Fatiga tubular

TABLA II

Con una reducción moderada en el índice de filtración puede haber equilibrio de sales, edema o deshidratación, debido a la variación de la proporción de sal filtrada y reabsorbida por los túbulos. La tabla está hecha sobre la presunción de que la ingesta diaria de CINa es 5.8 gramos y que la ingestión de agua y proteínas es normal.

canismo renal responsable de la retención de cloruros con edema o de la pérdida de cloruros con deshidratación. En la Tabla 2, se ve ejemplos de eliminaciones de cloruros, normal, poco adecuada y excesiva, debidas a pequeñas variaciones en la proporción de reabsorción tubular con una velocidad de filtración constante. Así, en pacientes con ingestión igual de cloruros y con la misma reducción en la función renal (demostrada por la medición de la velocidad de filtración y por una úrea en sangre elevada), nosotros podemos encontrar ya sea un equilibrio de los cloruros, o edema debido a reabsorción aumentada de cloruros o deshidratación debida a reabsorción disminuída de los cloruros por las células tubulares.

IV. EXCRECION DE LA UREA

En contraste con lo que pasa con la excreción de sal, la excreción de úrea no se gobierna principalmente por cambios en la proporción de reabsorción sino que depende de la velocidad de filtración y de su concentración en el plasma. Los túbulos juegan un rol pasivo en lo que respecta a la úrea y la reabsorción de úrea es una difusión de retorno que acompaña a la reabsorción de agua. Con una ingestión diaria constante relativamente, de agua y proteínas, una reducción en la velocidad de filtración glomerular resulta en la acumulación de úrea hasta que la elevada concentración en el filtrado del plasma, compense proporcionalmente el pequeño volumen filtrado. La excreción de la úrea, por consiguiente, se gobierna por la velocidad de filtración glomerular y la eliminación diaria se mantiene por cambios en la concentración del plasma. Por el contrario, la excreción de cloruros se gobierna por una variación selectiva, en el grado de reabsorción estando las concentraciones en el plasma mantenidas siempre casi constantes.

Esta tabla también ilustra el mecanismo de la bien conocida observación clínica de que la concentración de úrea de la sangre no se eleva, por lo general, de modo significativo por encima de las cifras de variación normal, sino hasta que la función renal está reducida por debajo del 50% de lo normal. Esto se debe, a que la amplitud de la variación normal es lo suficientemente grande debido a factores que varían considerablemente de persona a persona. Las variaciones en la ingestión de proteínas y en el volumen de orina excretada así como la variación moderada en la velocidad de filtración explican la variación normal de la concentración de úrea en la sangre. La relación que existe entre la concentración de úrea en la sangre y la velocidad de excreción en determinado número de pacientes con ingestiones variables de proteínas también puede verse en la Figura N° 7. Por regla general, la velocidad de excreción es proporcional a la concentración sanguínea, pero existe una amplia variación debida probablemente a otros factores tales como la eliminación de agua y la variación normal en la velocidad de filtración de una persona a otra.

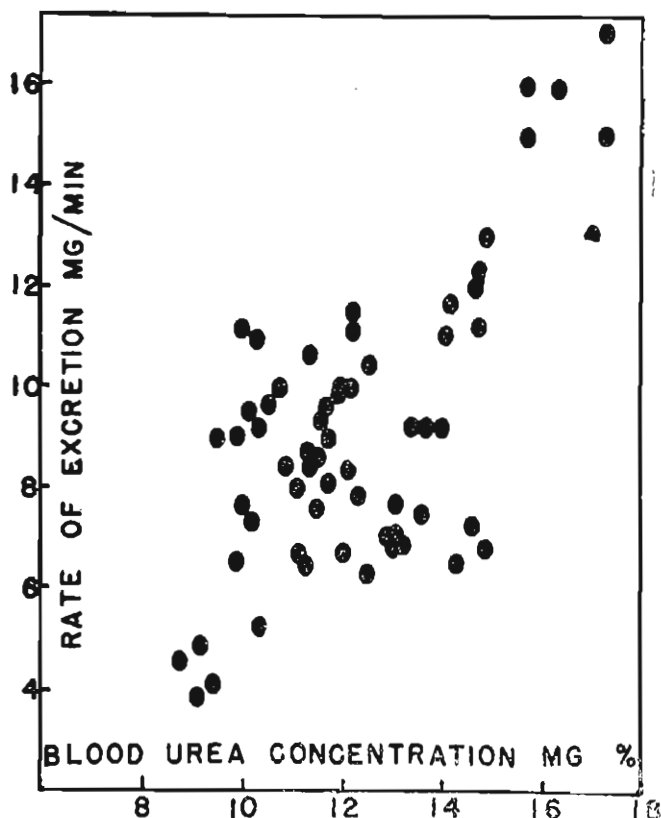


Figura 7. Uno de los factores que gobierna el grado de excreción de la úrea, es la concentración sanguínea de úrea. El esquema muestra, la relación en pacientes con riñones normales e ingestiones variables de proteínas. Otros factores que originan variación en esta relación, son: el volumen de orina, variaciones en el índice de filtración y variaciones en el balance nitrogenado.

La relación entre la concentración de úrea en la sangre y el metabolismo proteico, se indica en la Figura Nº 8 para varios individuos. En lugar de variar la ingestión de proteínas en estos pacientes, se mantuvo constante dicha ingestión. Debido a cambios internos en el metabolismo los pacientes retenían proteínas. La retención de proteínas por los tejidos o sea, equilibrio nitrogenado positivo tendría el mismo efecto que una menor ingestión de proteínas sobre la concentración en el plasma, puesto que menor cantidad de proteínas serían reducidas a úrea para ser excre-

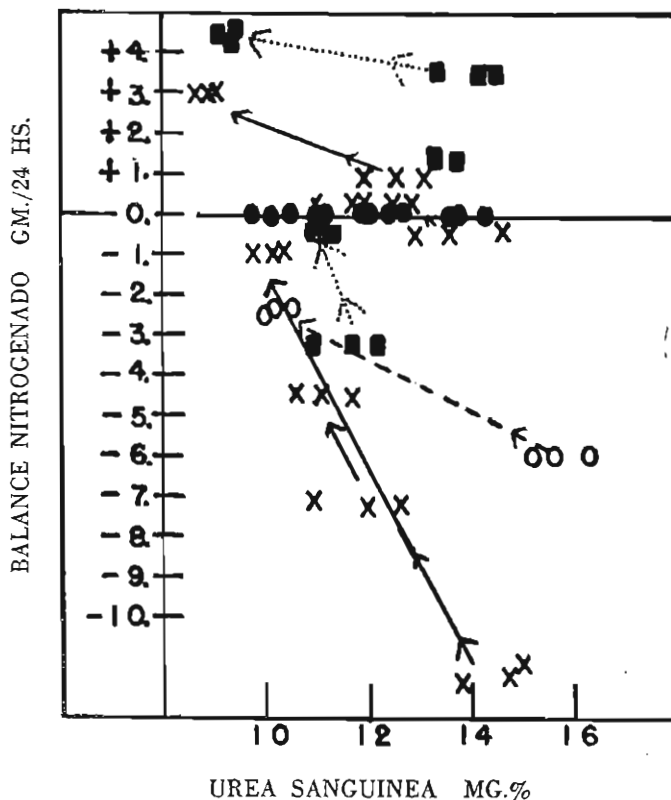


Figura 8. La concentración sanguínea de úrea cae cuando el paciente tiene una reserva protéica constante en los tejidos ó cuando el balance protéico llega a ser positivo. Dado que la ingestión de proteínas se convierte en úrea para la excreción, la úrea sanguínea cae y la excreción de úrea es menor.

tada. Nosotros observamos que cuando el equilibrio nitrogenado del paciente se hace más positivo, la concentración de úrea en el plasma disminuye. La variación de la concentración de úrea en la sangre está todavía dentro de los límites normales.

Si se produce desintegración de las proteínas del cuerpo, habrá una cantidad extra de úrea para ser excretada, lo que contribuirá a una elevación de la úrea en la sangre.

En resumen, la excreción de úrea se gobierna primariamente en el riñón, por la velocidad de filtración glomerular, siendo la reabsorción tubular de úrea un factor secundario a la reabsor-

ción de agua. La concentración en el plasma varía inversamente con la velocidad de filtración glomerular y depende también de la cantidad de proteína convertida en úrea. La cantidad de nitrógeno proteico convertido a úrea es aumentada por una mayor ingestión de proteínas y por pérdida de proteínas por los tejidos, y es disminuída por disminución de la ingestión de proteínas o retención de proteínas por los tejidos.

V. SECRECIÓN TUBULAR. CIRCULACION RENAL DEL PLASMA

Hasta aquí, solamente hemos discutido el proceso de filtración y reabsorción por medio de los cuales, son excretados los electrolitos y la úrea, y que puede ser descrito con precisión comparando la velocidad de filtración glomerular medida por el aclaramiento o depuración de la inulina con la depuración de cualquiera de las sustancias reabsorbidas. No hemos considerado la secreción tubular. No existe evidencia alguna de que haya secreción tubular de sustancias que normalmente existen en el plasma humano, con excepción de la creatinina. Sin embargo, el estudio de la secreción tubular de ciertas sustancias extrañas, es muy importante y nos conduce a otra medición de la función renal: la circulación renal de plasma. Con una técnica para medir ésta, podemos investigar las adaptaciones circulatorias renales en las enfermedades del riñón, en correlación con el patrón de filtración-reabsorción.

Para ilustrar cómo una sustancia que es segregada activamente por las células de los túbulos renales, puede ser empleada para la medición de la circulación renal de plasma, volvamos de nuevo a la depuración de la inulina, como una medida de la velocidad de filtración glomerular. Como se recordará, la depuración de la inulina mide la velocidad de filtración glomerular porque toda la inulina en cada cc. de plasma filtrado pasa a la orina sin sustracción por reabsorción tubular, ni adición por secreción de los túbulos. De este modo, conociendo la cantidad encontrada en la orina en un minuto y sabiendo cuánto de inulina hay en cada cc. de plasma, nosotros podemos calcular el número de cc. por minuto de plasma "depurado". La depuración media normal de inulina es de 130 cc. por minuto para una persona de proporciones medias (1.73 metros cuadrados de área de superficie).

Supongamos ahora, que exista una sustancia en el plasma que sea completamente depurada, en otras palabras, que no es depurada en parte por filtración glomerular, sino que también las células del túbulo renal extraen completamente todo el resto de la sustancia del plasma que circula a través del riñón. Luego, conociendo la cantidad de sustancia que hay en cada cc. de plasma, es fácil calcular cuántos cc. de plasma circularon por minuto a través del riñón, para producir la cantidad total encontrada en la orina colectada simultáneamente. Por ejemplo, supongamos que 100 cc. de plasma contienen un miligramo de la sustancia y que en la orina producida en un minuto encontramos un total de seis miligramos. Desde que hay un miligramo en 100 cc. de plasma, seis miligramos corresponden a la cantidad de 600 cc. de plasma, que es la cantidad que debe haber circulado por el riñón en un minuto. Esto es, una vez más, un cálculo de depuración representado por la fórmula dada más arriba:

$$\frac{UV}{P} = C_{in} \text{ cc./min. de plasma}$$

Debido a las propiedades especiales de esta sustancia, la depuración representa la circulación renal de plasma.

La validez de este cálculo de depuración para medir la circulación renal de plasma, depende de una extracción prácticamente completa de la sustancia. Se ha usado diodrast y para-amino ácido hipúrico para la medición de la depuración de la circulación renal de plasma. No discutiré la evidencia de la validez de este método para la medición de la circulación renal de plasma, sino para presentar ejemplos de dos experimentos ideados para determinar bajo qué condiciones este método es válido.

Los experimentos que se ilustran en la Figura Nº 9, muestran en un perro, las depuraciones de ácido para-amino hipúrico y de ácido acetil para-amino hipúrico determinados después de inyecciones únicas de ambos en diferentes días. Simultáneamente, se midió la depuración de la creatinina, depuración que en el perro tiene la misma propiedad que la de la inulina en humanos. (En los pacientes, la depuración de la creatinina no es una medición precisa de la función glomerular a causa de que hay una secreción tubular importante). En los experimentos,

INYECCIONES UNICAS DE PACA Y PAH

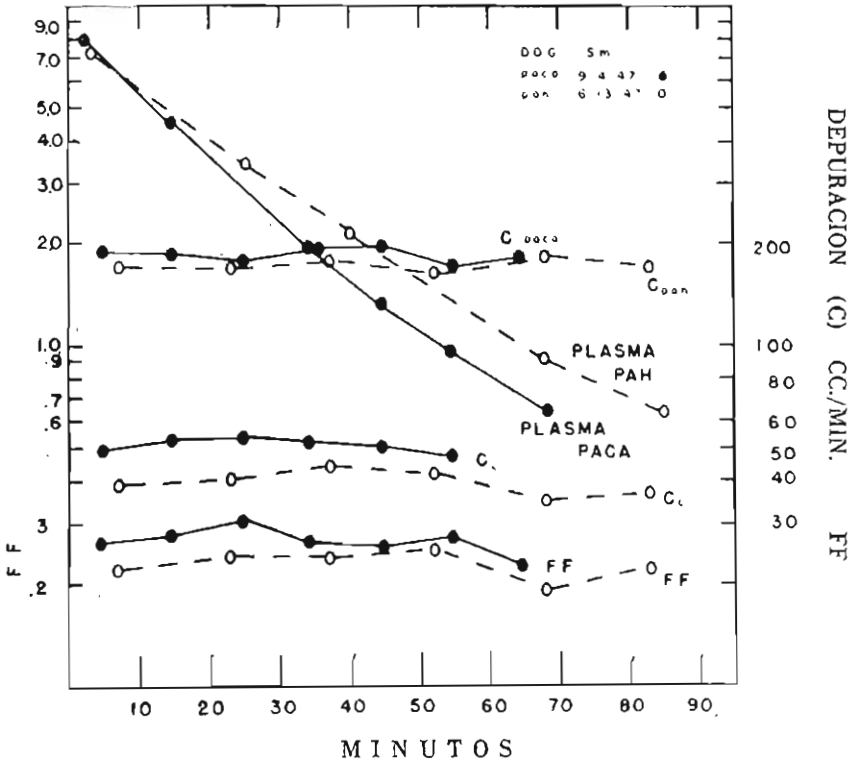


Figura 9. Después de inyecciones intravenosas únicas, en un perro, las depuraciones de PACA y PAH son iguales y constantes. La concentración plasmática cae desde 7 mgrs.% hasta 1 mgr.%. La Fracción de Filtración (F.F.) también permanece constante. La depuración de Creatinina, C_{cr} es utilizada para medir el grado de filtración en el perro.

las depuraciones de PAC y PACA en el perro fueron constantes todo el tiempo observado, no obstante de que las concentraciones del plasma cayeron de 8.0 mgrs. % a menos de 1.0 mgrs. %. Si los túbulos renales hubiesen dejado de excretar alguna fracción de la sustancia, la cantidad encontrada en la orina no hubiera representado toda la circulación renal de plasma y la depuración hubiese disminuído, porque sería menor que la circulación renal de plasma. Esto significa, que no obstante que la concentración de sustancia en el plasma varió de 8.0 mgrs. % a 1.0 mgrs.

%, la extracción completa de PAC y PACA fué constante a pesar de la amplia variación de concentraciones.

La relación entre el índice de filtración glomerular y la circulación renal de plasma en el perro fué de 40 cc. a 200 cc. Es decir, que de 200 cc. de plasma, 40 fueron filtrados, o sea, que las dos décimas partes o el 20% del plasma fué filtrado. A esto se llama la fracción de filtración (F. F.). En términos de depuraciones, esto se puede expresar de la siguiente manera:

$$\text{Fracción de plasma filtrada } \text{ó} \text{ F. F.} = \frac{C_{cr} \text{ ó } C_{in}}{C_{PAH} \text{ ó } C_{PACA}}$$

ó:

$$\frac{\text{Índice de filtración glomerular}}{\text{Circulación renal de plasma}}$$

C_{cr} = Depuración de la creatinina en el perro.

C_{in} = Depuración de la inulina en el hombre.

En el hombre, la fracción de plasma que es filtrada (F. F.) es aproximadamente la misma que en el perro. La circulación renal de plasma para el adulto de proporciones medias es de alrededor de 600 cc. por minuto normalmente. Si se filtra el 20% de ellos se producirá una velocidad de filtración de 120 cc. por minuto.

Siguiendo con los cálculos obtendremos la circulación renal de sangre: si circulan 600 cc. de plasma a través del riñón en un minuto y la sangre contiene un 40% de hematíes, la circulación total de sangre será de 1.1 litros por minuto. Esta cantidad de sangre parece enorme, especialmente cuando se tiene en cuenta que hay aproximadamente sólo seis litros de sangre en todo el cuerpo y que el corazón distribuye un total de cuatro litros por minuto. En otras palabras, de un tercio a una cuarta parte de la sangre que sale del corazón va a los riñones.

Al discutir las sustancias que pueden ser empleadas para medir la velocidad de filtración glomerular, yo expresé que la secreción tubular no es por lo general directamente proporcional a la concentración en el plasma. Parece que me he contradicho a mí mismo, al presentar evidencias de que, tanto en el perro co-

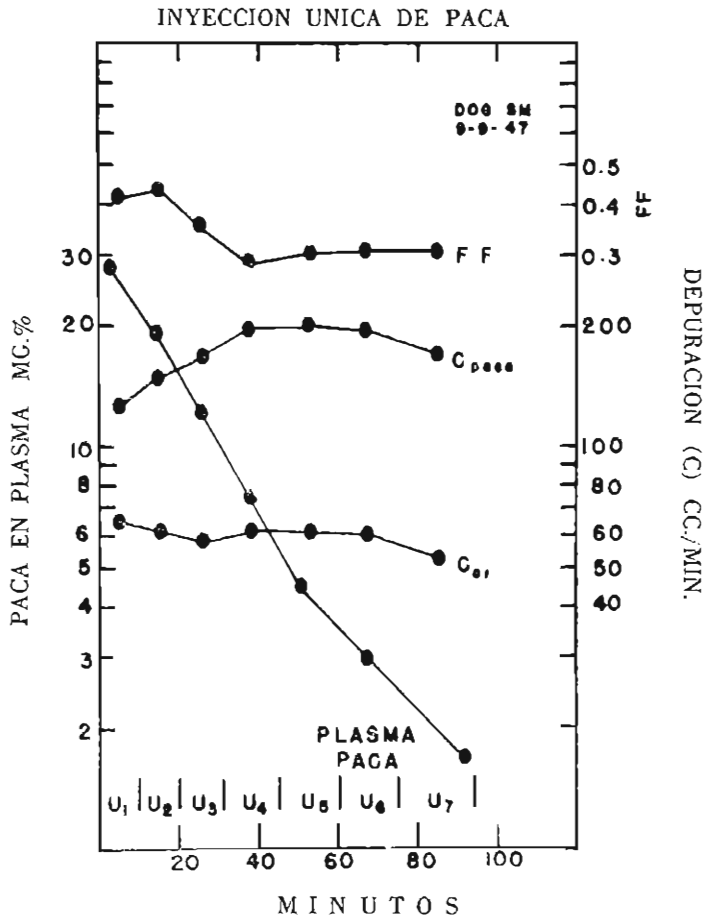


Figura 10. La depuración de PACA es baja cuando la concentración plasmática está por encima de 8 mgrs.%, debido a la sobrecarga de los túbulos renales. Por debajo de una concentración plasmática de 8 mgrs. la depuración de PACA es alta y la Fracción de Filtración (F. F.) es constante. Así, la depuración de sustancias como PAH y PACA miden sólo a bajas concentraciones plasmáticas, la circulación plasmática renal.

mo en el hombre, la PACA es completamente segregada, o sea, segregada en relación proporcional a la concentración en el plasma. Esta aparente contradicción se explica por el hecho de que la secreción tubular es bastante eficiente solamente dentro de límites bajos de concentración plasmática, por encima de los cuales

el plasma no es depurado completamente de la sustancia. De este modo, si uno eleva la concentración de PACA en el plasma, la depuración disminuirá cuando la concentración está por encima de 6 a 8 miligramos $\%$. En la Figura N^o 10, se ilustra un experimento de depuración de PACA en el perro después de la inyección de una cantidad mayor de la que se puso en el experimento previo de la Figura N^o 9. La concentración en el plasma después de la inyección fué de casi 30 mgrs. $\%$. Mientras que las concentraciones estuvieron por encima de 8 miligramos por ciento, las depuraciones fueron menores (estaban disminuídas) y cuando alcanzaron esas cifras las depuraciones permanecieron constantes en el valor normal de 200 cc. por minuto con concentraciones en el plasma por debajo de 8 miligramos por ciento. Una prueba más de que la depuración estuvo disminuída debido a depuración incompleta del plasma es la elevada relación entre C_{cr} a C_{PACA} que bajó a lo normal y permaneció constante, al mismo tiempo que C_{PACA} llegó a ser máxima.

En resumen, con ciertas limitaciones de concentración de plasma, la depuración plasmática de sustancias como PACA, es completa y representa la circulación renal de plasma, siendo proporcional la velocidad de excreción a la concentración de plasma. Por el contrario, la velocidad de excreción de sustancias como la inulina es proporcional a la concentración en el plasma sin ninguna limitación estricta, de modo que la depuración de la inulina mide la velocidad de filtración glomerular a cualquier concentración conveniente en el plasma. La constancia del nivel de depuración de PACA y de su relación a la velocidad de filtración glomerular, son evidencia a favor, de la validez de la medición de la circulación renal de plasma por medio de los métodos de depuración.

Habiendo discutido los métodos para determinar la velocidad de la filtración glomerular y la reabsorción tubular y para determinar la circulación renal de plasma, quisiera mostrar a ustedes la aplicación de estos métodos a algunos problemas fisiológicos en medicina. Los problemas en que hemos estado interesados últimamente tienen relación con el papel del riñón en el desfallecimiento cardíaco y en la hipertensión y, con el mecanismo de la acción de los diuréticos sobre el riñón.

VI. LA CIRCULACION RENAL EN LA COARTACION AORTICA

Una oportunidad única, se nos ha presentado recientemente para poder estudiar la circulación renal en la hipertensión debida a estrechez de la aorta. Mi colega el Dr. GENEST ha determinado la velocidad de filtración glomerular y la circulación renal de plasma en doce niños y jóvenes adultos que fueron operados por el Dr. ALFRED BLALOCK con éxito. Estos pacientes fueron también estudiados desde el punto de vista de la fisiología cardíaca por el Dr. RICHARD BING.

Ha sido sugerido por STEELE que la hipertensión en los casos de estrechez de la aorta, puede no ser debida completamente al efecto mecánico de la constricción de este gran vaso, sino que puede deberse en parte a un mecanismo similar a la hipertensión de GOLDBLATT. La analogía con la hipertensión de GOLDBLATT es posible, porque, como ustedes recordarán, la hipertensión puede ser producida experimentalmente en muchos animales, haciendo constricción de la aorta por encima de la arteria renal, así como también por constricción de la arteria renal.

El hecho clínico que condujo a la suposición de que había alguna otra causa de hipertensión, además del efecto mecánico de la estrechez (coartación), fué el hallazgo de hipertensión en las piernas de estos pacientes. Insertando una aguja en la arteria femoral de un paciente con estrechez de la aorta es posible medir la presión. Aunque la presión diferencial es baja, la presión media está por encima de lo normal. De este modo, en la estrechez de la aorta la presión por debajo de la constricción puede estar aumentada por encima de lo normal, aunque no se sienta pulso. La presión en los brazos es más alta que la de las piernas con una buena presión del pulso.

La presión elevada en las piernas por debajo de la constricción, no es la que puede esperarse del simple bloqueo mecánico de la circulación. Desde que tenemos un método para determinar la circulación a los riñones, los cuales también están por debajo del defecto mecánico en la estrechez de la aorta, tenía interés el estudio de estos pacientes, particularmente después de que el estrechamiento había sido intervenido quirúrgicamente.

En la Figura N^o 11, se observan en los doce pacientes, los resultados de las mediciones de la velocidad de filtración renal,

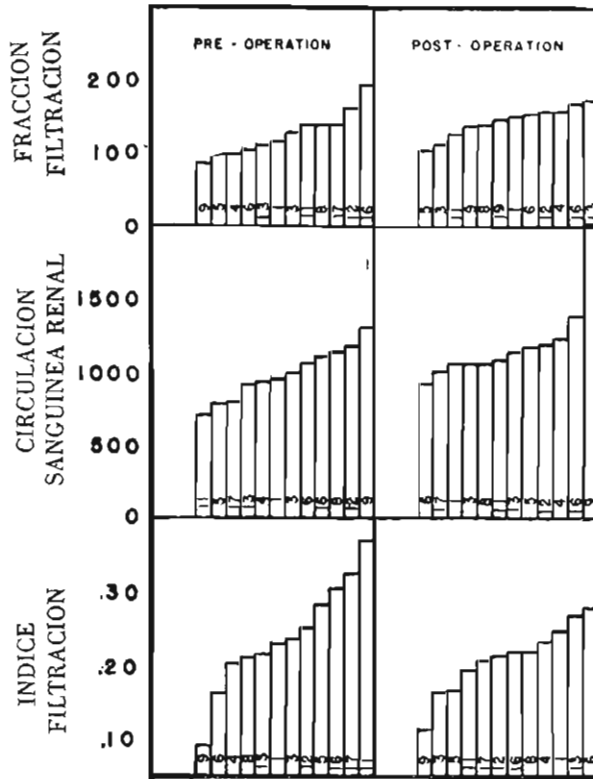
COARTACION DE LA AORTA —
12 CASOS

Figura 11. Antes de la operación los patrones circulatorios renales son similares a los que se encuentran en otras formas de enfermedad hipertensiva. Después de la operación, la circulación sanguínea renal ha aumentado, la Fracción de Filtración (F. F.) vuelve a la normalidad.

de la circulación renal de plasma y de la relación que hay entre la velocidad de filtración y la circulación renal de plasma, o sea, la fracción de filtración (F. F.). Antes de la operación, el cuadro de la hemodinámica renal es el de una circulación renal de plasma moderadamente reducida y de una velocidad de filtración también ligeramente disminuida con una fracción de filtración anormalmente grande. Este es el hallazgo típico en la hipertension-

sión esencial sin estrechamiento. Una cantidad relativamente grande de plasma filtrado a través de los glomérulos, en presencia de alguna reducción en la circulación plasmática renal es debida, a una presión más alta en el glomérulo. Puesto que la presión en el glomérulo está mantenida por el tono de las arteriolas glomerulares aferente y eferente, este hallazgo significa un estrechamiento aumentado de la arteriola glomerular eferente. De esta manera, se encuentra que en el riñón hay evidencia de constricción arteriolar elevada, cosa que está presente por lo general en todo el sistema vascular, causando hipertensión en regiones del cuerpo que están por debajo de la coartación.

Después de la operación, cuando la presión en los brazos y las piernas es la misma y normal, la circulación plasmática renal y la velocidad de filtración han aumentado en la mayoría de casos. La fracción de filtración ha bajado. Esto se interpreta como indicación de que la constricción aumentada de la arteriola eferente ha desaparecido permitiendo que circule más sangre a través del riñón reduciendo al mismo tiempo la presión dentro del glomérulo de modo que se filtre solamente una más pequeña fracción de plasma.

Ustedes notarán que hay también, una mayor variación en los valores de la velocidad de filtración, de la circulación plasmática renal y particularmente de la fracción de filtración, antes de la operación. Esto se debe probablemente al hecho de que la severidad del proceso hipertensivo variaba de un paciente a otro. Después de la operación todos los pacientes tenían presiones arteriales normales y por lo tanto había menos variación. Además, la variación antes de la operación podía ser debida en parte a la labilidad del tono vascular que existe en los hipertensos. Como sabemos muy bien, es una experiencia clínica corriente la de encontrar grandes fluctuaciones en la presión arterial de hipertensos, especialmente, en el momento en que el médico examina al paciente.

En resumen, encontramos evidencia de un cuadro de hipertensión generalizada en los pacientes con estrechamiento de la aorta. La presión media en las piernas puede estar elevada y el cuadro circulatorio renal es idéntico al de otros tipos de enfermedad hipertensiva. La eliminación quirúrgica del estrechamiento con retorno de la presión arterial de los brazos y piernas a niveles iguales y normales da por resultado un retorno a lo normal del

cuadro circulatorio en el riñón. Es posible que el estrechamiento de la aorta de por resultado la producción de algún factor hipertensivo que tenga un efecto general sobre el sistema vascular, factor hipertensivo que se superpone al efecto mecánico del estrechamiento produciendo la presión mayor por encima de la coartación. La circulación plasmática renal sólo está ligera o moderadamente reducida en el estrechamiento de la aorta, de modo que debe existir un desarrollo notable de la circulación colateral suficientemente adecuada para proveer una circulación renal de plasma casi normal en el paciente en reposo.

Por supuesto, la cosa más notable en estos doce pacientes con estrechamiento de la aorta, no es nuestros estudios incidentales sobre la circulación renal, sino el acto quirúrgico maravilloso del Dr. BLALOCK, quien reseco el estrechamiento y reanastomosó las aortas con todo éxito.

VII. EL MECANISMO DE ACCION DE LAS DROGAS DIURETICAS

Otro aspecto de la función renal en el que hemos estado interesados ha sido, el mecanismo de acción de las drogas diuréticas. Las drogas del grupo de las xantinas, la cafeína, la teobromina y la teofilina, han tenido variada reputación como diuréticos, y se las ha discutido mucho en la literatura desde su descubrimiento y aplicación a la práctica clínica en 1890. Han habido dos teorías principales para explicar su acción diurética. Primera, las drogas podrían aumentar la circulación renal por vasodilatación dando lugar a un aumento de la eliminación de orina. Segunda, ellas podrían tener un efecto directo sobre las células de los túbulos renales de modo que la reabsorción de los cloruros y el agua producidos por la filtración glomerular, estaría reducida.

En un esfuerzo para determinar el lugar de acción de la teofilina, considerada como el más potente diurético del grupo de las xantinas, nosotros experimentamos primero en perros. En la Figura Nº 12 están los resultados obtenidos cuando se administra la teofilina intravenosamente a un perro. Tan pronto como la inyección de teofilina comenzó a ponerse se produjo una elevación casi diez veces mayor en la eliminación del sodio y del cloro, y con un aumento significativo, pero relativamente no tan grande, del volumen de orina. Esta eliminación marcada de so-

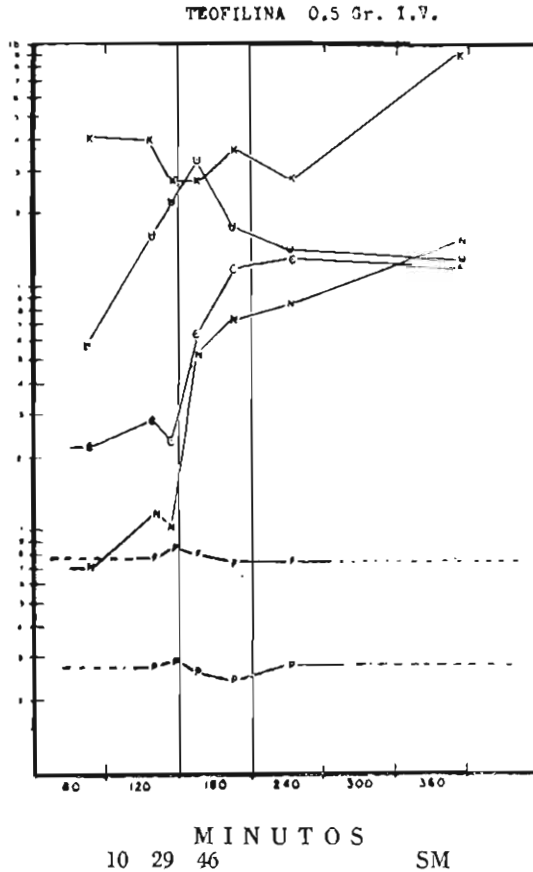


Figura 12. La administración intravenosa lenta de teofilina de 0.5 gramos, a un perro (entre líneas verticales) no origina ningún cambio en el índice de filtración glomerular (F), ni en la circulación plasmática renal (P), sino un notable aumento en la excreción de sodio y cloro. K es la depuración del potasio y U el volumen de orina. La eliminación aumentada de sal es acompañada por una reabsorción tubular disminuida de sal filtrada. El efecto persiste por tres horas.

dio y cloro se presentó sin ningún cambio significativo en la velocidad de filtración renal ni en la circulación renal plasmática. Concluimos, por consiguiente que la teofilina no tiene efecto sobre la circulación renal, sino que tiene un efecto específico

sobre el túbulo renal, de modo que se presentaba una reabsorción menor de sodio, cloro y agua. De modo que parece que el efecto diurético de la teofilina puede ser explicado por un efecto directo sobre la reabsorción tubular renal sin ningún cambio en la circulación del riñón. La droga tiene una especificidad notable para cambiar la reabsorción del sodio y del cloro.

Puesto que no es completamente seguro el sacar conclusiones sobre fisiología humana de resultados obtenidos en animales; hemos repetido estas observaciones en un paciente. Dicha paciente, es una mujer joven que estaba recuperando de un desfallecimiento cardíaco congestivo con edema, debido a enfermedad reumática de las válvulas aórtica y mitral. Ella estaba completamente digitalizada. En la Figura N° 13 están los resultados con una inyección intravenosa de 0.24 gms. de aminofilina. Como ustedes saben, la aminofilina es la teofilina combinada con etilendiamina con el objeto de que sea un preparado soluble. Después de la inyección de aminofilina hay un marcado aumento en las depuraciones del sodio, cloro y volumen de orina sin ningún cambio significativo en la velocidad de filtración glomerular ni en la circulación plasmática renal. Se ve nuevamente el efecto específico de la teofilina sobre la reabsorción tubular de cloruros, sodio y agua sin cambio significativo en la circulación. Es posible que en circunstancias en las cuales la teofilina tiene un efecto estimulante sobre el corazón causando aumento de la expulsión cardíaca, puedan sobrevenir cambios en la circulación renal. Sin embargo, hemos demostrado en las observaciones hechas en este paciente y en el perro, que no es necesario un aumento de la circulación plasmática renal ni de la velocidad de filtración glomerular, para explicar la acción de este diurético.

Que la aminofilina produce ocasionalmente un cambio en la circulación renal se ve en una observación practicada en la misma paciente en otra oportunidad. En esta vez la paciente estaba en grave desfallecimiento congestivo con edema masivo, presión venosa elevada, y disnea, aún estando reposando en una cama de cardíacos. La aminofilina produjo un marcado aumento de la velocidad de filtración renal y de la circulación plasmática renal (Fig. N° 14). El aumento de la orina y de la eliminación de cloro y sodio era marcado y continuó siendo elevado aún después, de que la velocidad de filtración y la circulación había retornado a sus niveles anteriores. El efecto de la aminofilina

AMINOFILINA EN DESFALLECIMIENTO CARDIACO

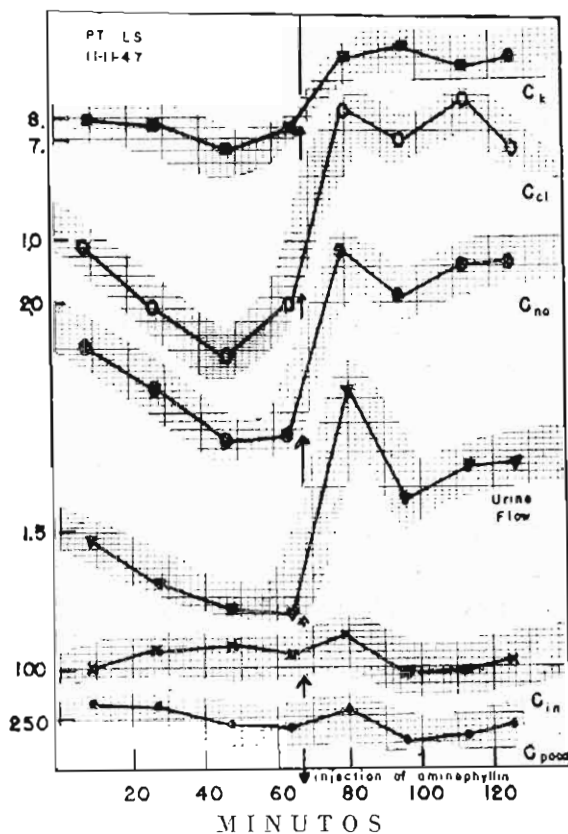


Figura 13. Se muestra el efecto de una inyección intravenosa de 0.24 gms. de aminofilina, sobre la circulación renal, el volumen de orina y las depuraciones de electrolitos, sodio, cloro y potasio. El efecto de la droga fué el incremento marcado de la excreción de sodio, cloro y agua sin alterar significativamente la circulación plasmática renal (C_{PACA}) ó el índice de filtración glomerular (C_{in}). La acción de la droga fué una inhibición específica de la reabsorción tubular de electrolitos y agua.

sobre la hemodinámica del riñón fué de corta duración, mientras que la disminución de la reabsorción tubular o sea, el efecto tubular renal fué más largo. La presión venosa del paciente disminuyó con la aminofilina y la disnea mejoró. Se supone que en este caso cuando el paciente estaba con una severa descompensación y sin digitalización completa, se presentó un marcado

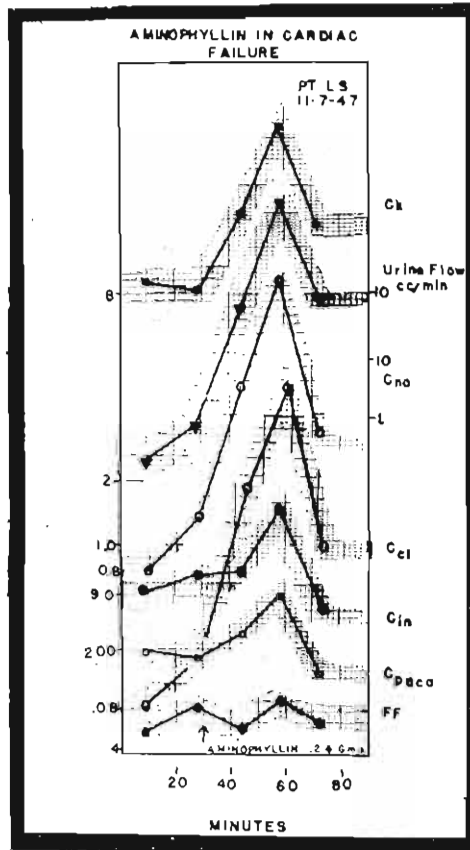


Figura 14. El efecto intravenoso de 0.24 grms. de aminofilina en un paciente en desfallecimiento cardíaco congestivo con disnea, ortopnea, presión venosa alta y edema. La observación fué hecha antes de que el paciente fuera completamente digitalizado y, 4 días antes del experimento mostrado en la Fig. 13. Hubo un efecto sobre la excreción de sodio (C_{Na}), cloro (Cl), potasio (C_K) como también sobre la circulación plasmática renal (C_{PACA}) y el índice de filtración glomerular (C_{in}). La fracción de filtración (F.F.) fué alta y no estuvo significativamente alterado por el aumento de la circulación.

aumento de la expulsión cardíaca al mismo tiempo, que un aumento de la circulación plasmática renal, mientras que cuando el paciente estaba en mejores condiciones (Fig. N° 13), los efec-

los circulatorios de la aminofilina no fueron tan grandes y no se reflejaron en la circulación renal. En cualquier caso, el efecto más consistente de la aminofilina sobre el riñón, fué el de una disminución de la reabsorción tubular de cloruros, sodio y agua.

La acción de los diuréticos mercuriales ha sido demostrada por muchos investigadores, que tienen un efecto similar al de la teofilina, pero mucho más poderosos sobre los túbulos renales. El envenenamiento de los túbulos por el mercurio da por resultado una disminución de la reabsorción tubular de sal y un marcado aumento de la cantidad excretada.

VIII. LA CIRCULACION Y LA EXCRECION DE SAL Y AGUA EN LA DESCOMPENSACION CARDIACA

Antes de terminar mi disertación sobre la función renal en la enfermedad, me gustaría comentar sobre el papel del riñón en la formación del edema debido a descompensación cardíaca congestiva. Como hemos notado anteriormente (Tabla I), un porcentaje muy alto de la sal filtrada a través de los glomérulos es normalmente reabsorbida por los túbulos (90-99.5%). En el paciente cardíaco con descompensación existe una excreción de sal anormalmente baja. Hay dos formas por las cuales la sal puede ser retenida. La disminución de la velocidad de filtración glomerular debida a disminución de la circulación renal daría lugar, a un menor aporte de sal a los túbulos. Si entonces los túbulos renales, reabsorben el mismo porcentaje de la sal filtrada se produciría una reducción de la eliminación de sal en proporción directa a la reducción de la velocidad de filtración. Por otro lado, podría haber un aumento en el porcentaje de sal filtrada reabsorbida por los túbulos, en el desfallecimiento cardíaco, dando por resultado una excreción más baja sin cambio en el índice de filtración.

Es posible que ambos, disminución del índice de filtración y aumento del porcentaje de sal filtrada y reabsorbida, sean factores, en la retención de sal y agua durante la descompensación cardíaca.

Con dicho razonamiento nosotros intentamos el estudio del mecanismo de la excreción de sal en un paciente con descompensación cardíaca, durante el reposo y un ejercicio leve. Como control se estudió algunos sujetos normales. En la Figura N° 15 está el resultado del ejercicio en un paciente con descompensa-

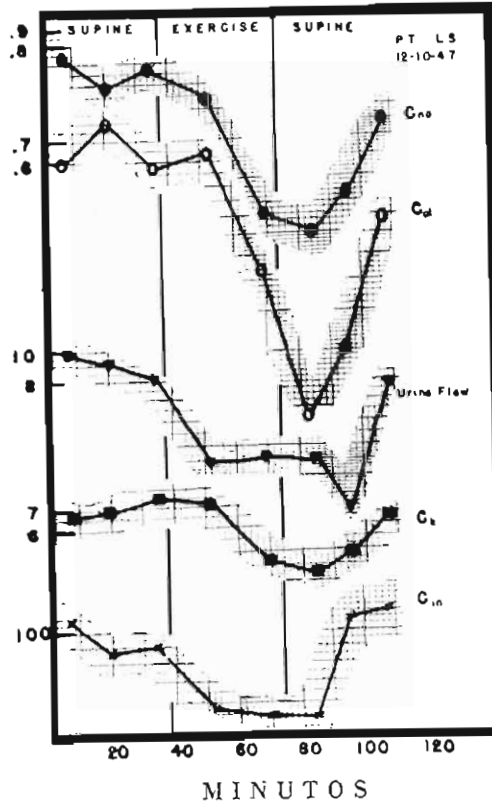
EFECTOS DEL EJERCICIO EN EL
DESFALECIMIENTO CARDIACO

Figura 15. Las depuraciones de electrolitos en esta gráfica, se miden por la relación de las depuraciones con el índice de filtración. Esto significa que, si la excreción de sal disminuye en proporción directa a la caída del índice de filtración glomerular C_{in} , no habría cambio en las depuraciones como se expresa en esta escala (relación logarítmica). Cualquier descenso en la depuración de electrolitos significa un aumento en la proporción reabsorbida de electrolitos filtrados, por los túbulos. Al comenzar el ejercicio hubo un 50% de descenso en el índice de filtración glomerular (C_{in}). A la mitad del ejercicio y algún tiempo después, hubo un progresivo aumento en la reabsorción tubular de electrolitos y agua, particularmente de sodio y cloro. El índice de filtración vuelve a niveles normales, pero persiste el aumento de reabsorción tubular de sodio y cloro.

ción cardíaca. Se produjo una caída del índice de filtración glomerular con el ejercicio y también, un aumento en el porcentaje de sal filtrada reabsorbida. La reabsorción tubular aumen-

INYECCIÓN ÚNICA DE PÁCA

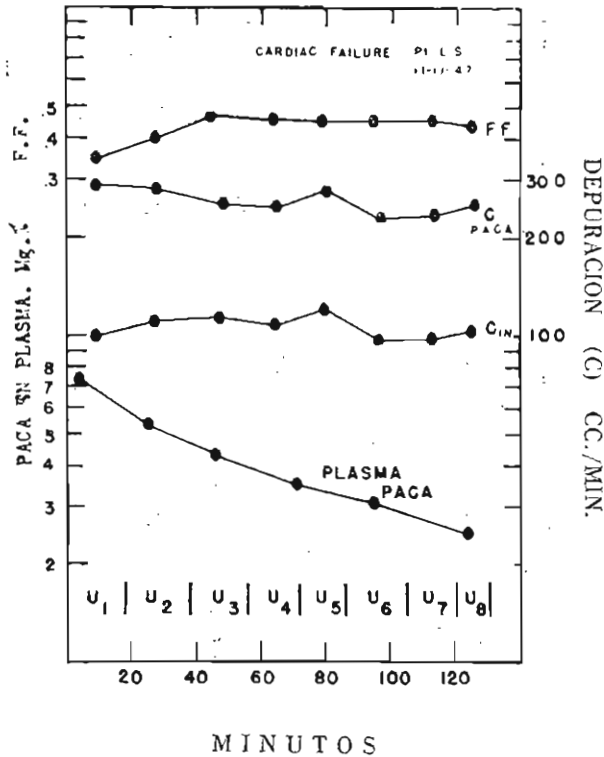


Figura 16. Ilustra el patrón de circulación renal en una paciente con desfallecimiento cardíaco congestivo debido a enfermedad reumática valvular aórtica y mitral. La circulación plasmática renal (C_{PACA}) está marcadamente reducida (250-300) pero el índice de filtración glomerular está normal (100), de tal manera que la F. F. está anormalmente alta (0.4). Así, hay una circulación sanguínea renal baja, pero el índice de filtración es mantenido por la gran proporción de plasma que es filtrado por los glomérulos.

Serían valores normales para esta paciente:

C_{IN} 110, C_{PACA} 550, F. F. 0.20.

(La concentración plasmática de PACA está expresada para mostrar que la constancia de la depuración de PACA, no se afecta por una concentración plasmática variable). (Ver página del texto).

tada está representada por la disminución en la fracción de sodio y cloro filtrados que fue excretada. La reabsorción tubular aumentada continuó hasta después de que la velocidad de fil-

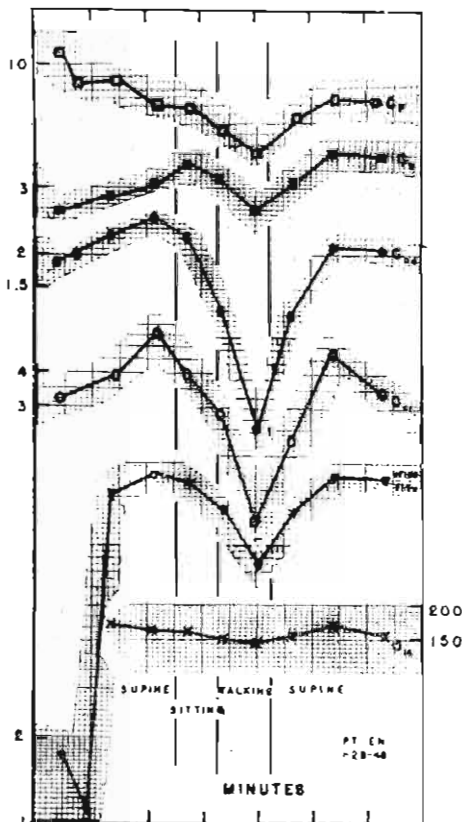
EFECTO DEL EJERCICIO SOBRE
EXCRECIÓN DE SAL

Figura 17. Durante el ejercicio un sujeto normal mostró una reducción no significativa en el índice de filtración glomerular (C_{in}), sino una caída marcada en las depuraciones de sodio, cloro y una moderada caída en el volumen de orina, así como en las depuraciones de potasio y fosfato. Así, el ejercicio determina en el riñón un efecto antidiurético y una retención de sal, el que va acompañado por un aumento de la reabsorción tubular selectiva de elementos filtrados.

La escala de la gráfica está hecha de manera que si la disminución en la eliminación de sal fuera debida a la caída del índice de filtración sin cambios en el porcentaje de sal filtrada reabsorbida por los túbulos; el índice de filtración C_{in} caería en el mismo grado

$$\text{que } C_{Na} \text{ ó } C_{Cl} .$$

tración había retornado a lo normal. También se produjo una retención de agua.

El patrón de la circulación renal que se presenta en muchos

casos de descompensación cardíaca congestiva, es ilustrada por las observaciones de control en este paciente (Figura N° 16). La circulación plasmática renal estaba disminuída mientras que la velocidad de filtración glomerular estaba dentro de límites normales. De este modo la fracción de plasma filtrada era anormalmente alta. Este patrón de circulación renal ha sido explicado por el Dr. H. W. SMITH quien afirma, que hay una resistencia circulatoria aumentada en el lado eferente del glomérulo, la que mantendría una presión de filtración intraglomerular frente a una disminución de la circulación.

Es por supuesto nada seguro, el sacar conclusiones acerca del mecanismo de los procesos patológicos sin algún conocimiento de la respuesta de sujetos normales, ante circunstancias similares. De acuerdo con ello, se estudió el efecto del ejercicio en sujetos normales y un ejemplo se enseña en la Figura N° 17. El sujeto normal presenta una disminución en la eliminación de sodio, cloro y agua como respuesta al ejercicio sin cambio significativo en la velocidad de filtración glomerular. Así, en la persona normal hay una respuesta antidiurética al ejercicio con una retención específica de sodio y cloro sin relación con la velocidad de filtración glomerular, pero resultante de reabsorción tubular aumentada de sal y agua filtrados.

Es posible que en la descompensación cardíaca, esta respuesta antidiurética y retentiva de sal ante el ejercicio, sea producida más rápida e intensamente de modo que se retiene flúido para formar edema. Por supuesto, que se necesita más estudios para elucidar completamente este mecanismo.

IX. CONCLUSION

Los métodos en uso para la descripción de la circulación renal y del patrón de filtración-reabsorción de sustancias, son completamente precisos y bien establecidos. Es posible seguir los cambios en la función renal durante la enfermedad. Mediante un estudio de los patrones de la función renal en la enfermedad, podemos describir la secuencia de eventos en el desarrollo del cuadro patológico, y el mecanismo de curación con medidas terapéuticas. Los pacientes deben ser estudiados en las condiciones de sus hábitos diarios, así como en condiciones basales en el

hospital. La historia natural de los cambios fisiológicos debe ser correlacionada con nuestra historia clínica del paciente.

Mientras que nos es posible describir claramente la circulación y los patrones de excreción del riñón enfermo, los mecanismos de control de la circulación renal y especialmente de la reabsorción de sustancias por el túbulo renal, no son completamente claros. El metabolismo de las células del túbulo renal es bastante específicamente alterado por sustancias endocrinas, tales como, la hipófisis anterior y la córtico-suprarrenal. La descripción del control de la excreción normal y de las alteraciones producidas por la enfermedad, no requiere solamente un estudio de los patrones de la excreción renal, sino que también necesita establecer su correlación con las perturbaciones en otros órganos, y los cambios en el balance metabólico total. La regulación de la función renal en la salud y en la enfermedad puede hacerse a través de diferentes vías. Las células tubulares renales responden a cambios circulatorios, a estímulos nerviosos, a la composición de la sangre, a las vitaminas y hormonas. Ofrece un vasto y complicado campo de estudio averiguar cuáles son los factores que están alterados en la enfermedad.