

Sinopsis de la película sobre Función Renal Normal y la Función Renal en la Enfermedad

ARTHUR C. CORCORAN, M. D. DON CARLOS HINES, M. D.
IRVIN H. PAGE, M. D.

LILLY LABORATORY FOR CLINICAL BASEARCH
Indianápolis, Indiana.

FUNCION RENAL NORMAL

PARTE I.

La importancia vital de mantener "el medio interno" fue reconocida desde la época de Claude Bernard. Este medio interno está regulado en gran parte por dos pares de órganos. Los pulmones regulan los niveles de oxígeno y anhídrido carbónico. Los riñones controlan otros elementos constitutivos de la sangre y la mayor parte de las substancias extrañas. Como decía Homer Smith: (1) "La composición de la sangre (y del medio interno), está determinada no por lo que la boca ingiere sino por lo que los riñones retienen".

Esta regulación del medio interno por los riñones implica tres procesos:

Primero. Retiro por filtración de una parte del agua del plasma sanguíneo con las substancias disueltas en ella.

Segundo. Reabsorción selectiva de todo lo que sea necesario para mantener el medio interno.

Tercero. Excreción secretaria de productos de desecho y substancias extrañas.

Si los riñones tienen que regular la composición de la sangre, el total de esta debe pasar por ellos a intervalos frecuentes. De cada cuatro litros de sangre expulsada por el corazón en condiciones basales, los riñones reciben un litro en tanto que el resto del cuerpo recibe los otros tres. (2). Así, 25 por ciento del rendimiento cardíaco en reposo va al riñón, el cual comprende menos del 0.5 por ciento del peso corporal.

Las arterias renales que conducen este gran volumen de sangre se desprenden directamente de la aorta abdominal. Cada una se divide sucesivamente en arterias interlobares, arqueadas, e interlobulares. Estas últimas dan las arteriolas aferentes, las cuales son vasos terminales cortos, cada uno de los cuales desemboca en un glomérulo. Hace ya más de un siglo William Bowman comentaba respecto de los glomérulos: (3, 4). "En realidad sería difícil concebir una disposición de partes mejor calculadas para favorecer el escape de agua de la sangre que la de los glomérulos. Una gran arteria se divide de manera muy directa en un conjunto de vasos de capacidad agregada mayor que ella, y del cual no hay sino una estrecha salida".

Los capilares que comprenden "El conjunto de vasos" de Bowman son únicos por cuatro razones:

Primero. Están colocados entre dos arteriolas. La primera es la aferente, la segunda es "La estrecha salida" de Bowman, la arteriola eferente.

Segundo. Estos capilares son únicos por cuanto la presión de la sangre dentro de ellos (50 a 60 mm. Hg) es aproximadamente el doble de la de cualquier otro capilar. (5).

Tercero. Poseen doble membrana, endotelio vascular y epitelio capsular. Estas dos membranas evitan el escape de células sanguíneas y apenas si dejan pasar huellas de proteínas. (6, 7, 8.).

Cuarto. En contraste con otros capilares, en donde la filtración va seguida por reabsorción, los capilares glomerulares se ocupan solamente de la filtración de agua y substancias disueltas.

La filtración ocurre porque la presión hidrostática transmitida desde el corazón a los capilares excede la presión osmótica de las proteínas del plasma. Normalmente, la presión hidrostática es de cerca de 55 mm. Hg. (5). La presión osmótica de 25 mm. Hg. (9), esta aumentada por la presión de los tejidos de 10 mm. (9, 10, 11), para completar una presión total opuesta a la filtración de 35 mm. Hg. La diferencia entre estas dos presiones representa la presión de filtración, la cual normalmente es de 55 menos 35, o sea 20 mm. Hg.

El aumento de la presión hidrostática capilar aumenta la presión de filtración y por lo tanto la velocidad de filtración. La disminución de la presión hidrostática disminuye la presión de filtración y la velocidad de filtración. Cuando, como en la hipotensión grave, la presión hidrostática se equilibra con las presiones opuestas, la presión de filtración se hace igual a cero y la filtración cesa. El resultado es la anuria.

Si, por otra parte la presión hidrostática permanece constante, un aumento de la presión osmótica de las proteínas o de la presión del tejido intrarrenal, disminuye la presión de filtración y la velocidad de filtración. Por el contrario, la disminución de la presión osmótica de las proteínas —como ocurre en la hipoproteinemia— aumenta la presión de filtración y la velocidad de esta.

La velocidad de filtración también está influída por el flujo sanguíneo renal, (12). Un aumento en el flujo sanguíneo aumenta la velocidad de filtración aun cuando las presiones hidrostática, osmótica y del tejido permanezcan constantes. De manera similar, la disminución del flujo sanguíneo, disminuye la filtración. Como los cambios de la presión osmótica en el plasma y de la presión del tejido intrarrenal ocurren lentamente, la velocidad de filtración de momento a momento depende del balance entre el flujo sanguíneo y la presión hidrostática en los capilares glomerulares.

La velocidad de la filtración glomerular puede medirse por medio de cualquier substancia que sea filtrada pero no sea ni secretada ni reabsorbida. Una de tales es el manitol. Otra es el polisacárido inulina que se obtiene de las dalias y de la alcachofa. Despues de la inyección intravenosa, la inulina pasa con el agua del plasma a través de los capilares glomerulares. Aunque se filtre libremente, la inulina no es secretada ni reabsorbida por los tubos (13). Así, la cantidad de inulina que se encuentre en la orina, es exactamente la que ha filtrado a través de los glomérulos. Ahora, la concentración de la inulina en el filtrado es la misma del plasma. Por lo tanto, la cantidad de inulina en la orina de un minuto es la misma que se encuentra en el volumen del agua del plasma que ha filtrado a través de los glomérulos en un minuto. Conociendo la *cantidad* y la *concentración* de inulina en el filtrado de un minuto, se puede calcular el *volumen* del filtrado, o, en otras palabras, la *velocidad* de la filtración glomerular.

Normalmente, la velocidad de filtración glomerular tiende a permanecer constante alrededor de 130 c.c por minuto (14) a pesar de las variaciones en la presión arterial sistémica y el flujo sanguíneo renal. Esta constancia se realiza debido a las arteriolas, una de cada lado del lecho capilar glomerular, que permiten a los dos factores reguladores—flujo sanguíneo y presión capilar hidrostática—variari independientemente una de otra. Así, cuando la presión arterial sistémica se eleva, la arteriola aferente se contrae, de manera que flujo sanguíneo renal, presión capilar y velocidad de filtración glomerular siguen siendo casi las mismas. Cuando la presión

arterial general cae, la arteriola aferente se dilata y la eferente se contrae; como resultado, el flujo sanguíneo disminuye pero la presión capilar se eleva suficientemente para mantener la velocidad de filtración. Cuando la presión media cae al nivel de la suma de las presiones osmótica y del tejido renal, la filtración cesa y se produce anuria, a despecho de una dilatación máxima de la arteriola eferente y de una extrema constrictión de la eferente. Clínicamente se observa este, cuando la presión sistólica braquial cae por debajo de 70 milímetros, como ocurre en el sincope o en el shock. Cuando se restaura la presión normal la filtración vuelve a ponerse en marcha.

Las lesiones estructurales tienen también su influencia. Así, en la glomerulo-nefritis aguda, se piensa que la filtración es dificultada por hinchazón inflamatoria y proliferación de la pared capilar. A medida que la distensión celular avanza, parecen formarse resquicios que permiten el paso de proteínas y células. La reacción inflamatoria causa también edema renal, de manera que la presión tisular se eleva, constituyendo así una nueva dificultad para la filtración. Proteinuria, ematuria, oliguria y a veces anuria son las manifestaciones clínicas. En otras condiciones la filtración puede estar dificultada por cambios extracapilares. En la glomerulo-esclerosis intercapilar, por ejemplo, se forman depósitos entre los capilares.

PARTE II.

Como lo ha demostrado Richards (6, 7, 8), el filtrado glomerular es idéntico al plasma, excepción hecha de la ausencia de proteínas y de substancias ligadas, a los protidas. Si la totalidad del filtrado se excretara, la muerte ocurriría rápidamente. En realidad, las substancias requeridas por el organismo son retornadas hacia la sangre, mientras que la mayoría de aquellas que son innecesarias o peligrosas quedan en libertad de seguir su camino para ser excretadas en la orina.

Estas discrepancias entre lo que aparece en el filtrado y lo que se encuentra en la orina, son la representación de la actividad tubular. Túbulo y glomérulo reunidos constituyen un nefren. El nefren es la unidad funcional del riñón. Cada riñón contiene aproximadamente un millón de nefrenes (13).

Las diferentes porciones del túbulo realizan funciones diferentes también. En los mamíferos el túbulo aproximado interviene en la reabsorción de glucosa, electrolitos y agua. (16). La restitución de glucosa a la sangre tiene lugar gracias a las células de la parte alta

del túbulo proximal y por medio de un sistema de transporte; actúa esta última acoplando y separando glucosa y fosfato por medio de enzimas (17).

Si se va elevando la concentración de la glucosa en la sangre va creciendo la cantidad de glucosa presente en el filtrado y en algún momento se llega a exceder la capacidad de sistema de transporte; el resultado es la glicosuria. Durante la glicosuria la capacidad reabsorbente de los túbulos para la glucosa puede medirse restando la cantidad excretada de la cantidad filtrada. La capacidad del sistema trasportador de glucosa es, normalmente, 350 miligramos por minuto (18). Significa esto que el túbulo de cada nefrón es capaz de transportar en un segundo, aproximadamente 8.000.000.000.000 de moléculas de glucosa. Ocasionalmente puede excretarse glucosa como resultado de una deficiencia intrínseca del sistema transportador: es lo que se denomina "Glicosuria renal". Con frecuencia algo mayor se produce una deficiencia por pérdida de células tubulares, como en el caso de lesiones tóxicas. Sinembargo usualmente la lesión concomitante reduce la filtración, de manera que disminuye la cantidad de glucosa presentada a los túbulos para su reabsorción, y como consecuencia la glicosuria no se presenta o es despreciable.

La reabsorción de sal sigue un modelo similar al de la glucosa con la excepción de que normalmente es incompleta en la proporción de uno por ciento (19) (20). El mantenimiento de este proceso de reabsorción depende de ciertos esteroides de la corteza suprarenal (21); cuando estos faltan, como ocurre en la enfermedad de Addison, el sodio se reabsorbe mal y su pérdida por la orina resulta excesiva. La magnitud de la reabsorción depende también del nivel sanguíneo de sodio: cuando este es bajo, se reabsorbe una cantidad de sodio relativamente mayor; cuando el nivel es alto, se excreta proporcionalmente más sodio. Otro factor es la velocidad de filtración glomerular: cuando esta es pequeña, como en la glomerulo-nefritis o la eclampsia, la reabsorción de electrolitos puede continuar con una velocidad absoluta normal; la retención de sodio resultante de un factor importante para la producción del edema que acompaña a estos estados. Todavía otro factor es la integridad de los túbulos; cuando sus células están lesionadas, la pérdida de sal puede hacerse excesiva.

En contraste con la glucosa y los electrolitos, que son activamente reabsorbidos en el tubo proximal, la penicilina y algunas otras substancias son activamente excretadas por las células tubulares (22)

La dirección de este sistema de transporte es inversa a la del transportador de glucosa. Si el sistema de transporte es totalmente ocupado por uno de los otros compuestos que lo emplean, la excreción de penicilina queda bloqueada y los intervalos de su administración pueden prolongarse (22, 23, 24).

Entre las substancias que aprovechan este sistema de transporte se emplean para tests de función renal el para-amino-hipurato, el hipurán y el diodrast (25). El para-amino-hipurato, PAH, se tomará como modelo para ilustrar el principio de estas tests. Supongamos que se inyecta PAH intravenosamente con velocidad tal que su nivel en el plasma sea de un miligramo por 100 c. c.; si la excreción es de 6.5 mgr, por minuto, la orina de un minuto contendrá el PAH de 650 c.c. a niveles plasmáticos del orden de un miligramo por 100 c.c., la remoción del PAH es prácticamente completa; por consiguiente, el volumen de plasma en que estaría contenida la cantidad de PAH excretada, representa el volumen de plasma que fluye alrededor de los túbulos durante el período de excreción. En el caso que contemplamos, el flujo real de plasma fue por tanto de 650 c. c., por minuto, lo que corresponde a un flujo de sangre de unos mil doscientos centímetros cúbicos por minuto. Son estos valores normales.

Las medidas fisiológicas realizadas con manitol o inulina y con PAH o diodrast pueden expresar y aplicarse químicamente usando el concepto de depuración (el término inglés "clearance" se usa a veces en español en vez de depuración) en la forma propuesta por van Slyke (26, 27). Se llama depuración el volumen de sangre o plasma que contiene una cantidad de una substancia dada, igual a la excretada por la orina durante un minuto. Este volumen de sangre podría considerarse como virtualmente liberado o depurado de la substancia en cuestión. En el caso particular que hemos ilustrado, la determinación del flujo plasmático renal puede considerarse como una aplicación de la depuración de PAH o de diodrast, y la valoración del filtrado obtenido de este plasma es susceptible de que se le considere como una aplicación de la depuración de inulina o manitol. La idea de depuración puede aplicarse a cualquier substancia normalmente presente en sangre o plasma, o introducida en ellos, siempre que se excrete por la orina; por tanto, el concepto se extiende a cuerpos no similares a la inulina ni al para-amino-hipurato, como la urea, fosfatos, potasio, creatinina y hasta glucosa.

El test de depuración de urea es bien conocido (28). La urea es filtrada del plasma como la inulina y la depuración glomerular

como la de la inulina, es 130 c.c. por minuto. Sin embargo, en contraste con la inulina, la urea es reabsorbida a lo largo del túbulo, principalmente por difusión, de modo que su depuración urinaria usualmente no es superior a 75 c.c. por minuto. Cuando el flujo de orina es reducido, se absorbe todavía más urea. Por consiguiente, la depuración de urea es un test de función renal más satisfactorio bajo condiciones standard de flujo sostenido y rápido de orina, porque entonces la porción reabsorbida es casi constante. Adecuadamente realizada, la depuración uréica, como la de inulina, es una valiosa medida de la velocidad de filtración glomerular.

La función secretoria tubular puede medirse acudiendo al PAH, mediante concentraciones sanguíneas elevadas del producto, del orden de 50 mgr. por 100 c.c. con niveles sanguíneos de esa altura, el sistema transportador trabaja en el máximo de su capacidad, pero puesto que está sobrecargado, la excreción es incompleta (29). Obviamente, la excreción ya no refleja el flujo sanguíneo, por el contrario, mide la capacidad de las células tubulares para una secreción más. Por consiguiente, el test puede usarse como una medida del daño tubular a medida que las células del túbulo dejan de funcionar o son destruidas, la excreción de PAH disminuye proporcionalmente. La capacidad de los túbulos para excretar PAH puede variar independientemente de su capacidad para reabsorber glucosa.

Los colorantes han sido ampliamente utilizados para pruebas de excreción. Uno de los más antiguos es el rojo de fenol, sulfofenolftaleína, conocido familiarmente como "PSP". Este colorante es rojo en solución alcalina y amarillo en medio ácido. En la forma usual de empleo, se inyectan intramuscularmente 6 mgr. de rojo de fenol y se estima la excreción total al cabo de 70 y de 130 minutos. Debido a que el colorante es fácilmente excretado por los tubos, el test no es sensible sino a alteraciones extremas de la función renal. Inversamente cuando el rojo de fenol se administra por vía intravenosa y la excreción se mide a los 15 y a los 30 minutos, el test posee valor clínico como indicador del flujo sanguíneo renal.

Pero los colorantes son acaso más útiles como tests de estasis urinaria: el lapso comprendido entre la inyección intravenosa y la aparición del colorante —usualmente índigo carmín— en el orificio uretral, se mide valiéndose del citoscopio; en presencia de obstrucción y estasis, al retardo en el movimiento de la orina desde los riñones hasta la vejiga, se descubre fácilmente.

PARTE III.

Nuestra consideración de la función tubular se ha concretado hasta ahora a la reabsorción de glucosa y sal y a la secreción de substancias como el PAH. Cuantitativamente, la función más desarrollada de los túbulos es la reabsorción de agua. El flujo normal del filtrado glomerular recurre con velocidad de 130 c.c. por minuto; de esto, tal vez 106 c.c. son reabsorbidos en el túbulo proximal, al tiempo con la glucosa y la sal, dejando un flujo de unos 24 c.c. por minuto en el extremo interior de dicho túbulo proximal (30). Si el túbulo terminara aquí el volumen diario de orina sería aproximadamente de 35 litros, sin embargo, ocurre una reabsorción adicional en el segmento delgado, y hay evidencia indirecta que sugiere que en el extremo de este, el flujo se ha reducido a unos 15 c.c. por minuto (20). La densidad sigue siendo aproximadamente la misma que en el momento de la filtración, es decir 1.010. Cuando el fluido tubular es rico en solutos, como ocurre en la glicosuria, se reabsorbe menos agua y aparece poliuria. El mismo mecanismo osmótico fundamenta la diuresis que sigue a la administración de sodio, potasio, o de amonio, en forma de sus correspondientes sales, o a la inyección intravenosa de substancias como la sucrosa o el manitol.

En contraste con la reabsorción osmótica obligatoria del agua en el túbulo proximal y segmento delgado, el túbulo distal reabsorbe a la vez agua y sal "activamente" y de acuerdo con las necesidades, bajo el control de la acción conjunta de hipotalamo y pituitaria posterior (31, 32, 33). En condiciones normales este mecanismo es el control final del volumen urinario, reduciendo el flujo a menos de 1 c.c. por minuto, y aumentando la densidad hasta 1.020 o 1.030. La influencia pituitaria puede ser disminuida fisiológicamente, como ocurre en caso de ingestión excesiva de fluidos, o patológicamente como en la diabetes insípida (31). Cuando la hormona pituitaria posterior es secretada o administrada, la reabsorción del agua aumenta. A medida que el fluido reabsorbido se hace hipotónico la orina excretada se vuelve hipertónica.

Cuando se inyecta rojo de fenol, el fluido del túbulo proximal y segmento delgado será rojo porque es ligeramente alcalino, como el plasma y el fluido intersticial. En el túbulo distal el color puede cambiar al amarillo porque en esta región los iones básicos se reabsorben de acuerdo con las necesidades y en forma propia para mantener el pH de los fluidos del cuerpo. En cambio, las células tubu-

lares secretan iones amonio y iones hidrógeno (34, 35). Los iones hidrógeno, son añadidos al fluido tubular por acción de una enzima, la anhidrasa carbónica, presente en las células tubulares. La secreción del amonio ocurre principalmente por descomposición enzimática de la glutamina (36). La pérdida de estos mecanismos secretores en la enfermedad renal lleva a la falla de la reabsorción de bases; del empobrecimiento consiguiente es factor trascendental en la acidosis renal.

La reabsorción tubular total puede ser deprimida temporalmente por ciertos compuestos mercuriales o por las xantinas. Si, por ejemplo se inyecta un diurético mercurial, las células tubulares absorben menos sal y por consiguiente menos agua (37). La administración concurrente de sales de potasio o de amonio, prolongan e intensifican el aumento de volumen urinario (38, 39).

La reabsorción tubular de agua y sustancias disueltas requiere trabajo, en mucha parte en contra de la presión osmótica (40, 41). En el curso de un día, esta labor implica el movimiento de media libra de glucosa, dos y media libras de sal y 190 litros de agua. En la enfermedad renal la lesión tubular altera tempranamente la capacidad para el trabajo osmótico, y la composición de la orina tiende a acercarse a la del filtrado glomerular: podrá haber poliuria con una densidad vecina a 1.010, excesiva pérdida de sales y bases y un rastro de glicosuria.

Esta temprana alteración de la capacidad para el trabajo osmótico suministra una indicación simple, y sinembargo extraordinariamente fina y valiosa, de la función renal; es decir, la determinación de la densidad urinaria después de un período de privación de agua; es un buen índice de la capacidad de trabajo renal (42, 45). Si los riñones no son capaces de hacer trabajo por sí mismos se excretará todavía un fluido que tiene la misma densidad del filtrado glomerular, es decir, al rededor de 1.010, porque la energía requerida para la filtración glomerular, viene del corazón. Las variaciones en densidad desde el valor 1.010 y en el sentido de dilución o de concentración, requieren trabajo osmótico por parte de los riñones. De los dos tipos de trabajo renal, la concentración es el más práctico como prueba funcional y la restricción de agua suministra un estímulo simple, adecuado por ella.

Aplicando este principio a la manera de Addis (42), los fluidos se suspenden por 24 horas, durante las cuales el paciente sólo recibe alimentos sólidos desde las 8 de la mañana de un día hasta la misma

hora del siguiente. Desde luego, los pacientes con función renal obviamente alterada no serán sometidos a la restricción de agua, ni sufrirán rígida reducción de ella en tiempo cálido. La orina eliminada durante el día se desprecia, lo mismo que la recogida especialmente a las 8 p.m.: queda marcado así el comienzo del período de recolección propiamente dicha. Toda la orina emitida después de las 8 p.m. es recogida, refrigerada y añadida a la muestra final con que termina el test, a las 8 a.m. de la mañana siguiente. La totalidad de este especímen correspondiente a 12 horas, se envía al laboratorio.

Normalmente, en las últimas 12 horas de un período de privación de 24 horas, la densidad de la orina alcanza 1.028 a 1.034. Una densidad menor de 1.026 indica lesión renal, exceptuadas condiciones como embarazo, período de eliminación de edemas o empobrecimiento en proteínas o en sal. Una vez medida la densidad el especímen puede emplearse para el recuento de Addis sobre el semimento. (46-49).

El proceso de concentrar el filtrado modificado, proceso que constituye la base del test de concentración, es cumplido por el túbulo distal y con él se completa la serie de fenómenos que llevan a la formación de orina; esta última es llevada al exterior por el túbulo colector. Los túbulos colectores se unen para formar los conductos de Bellini, que desembocan en la pelvis renal, en los vértices de las pirámides renales. De la pelvis renal la orina desciende hasta la vejiga, por la vía de los ureteres, finalmente, la orina abandona el organismo pasando a través de la uretra y arrastrando normalmente aquellas substancias que ya no son requeridas para el mantenimiento del medio interno.

BIBLIOGRAFIA

1. Smith, H. W. *Lectures on the Kidney*, p. 3. Lawrence, Kansas: University of Kansas, 1943.
2. Reference 1, p. 50.
3. Bowman, W. *On the Structure and use of the Malpighian Bodies of the Kidney, with observations on the Circulation through that gland*, Phil. Tr. Roy. Soc. London Part I p. 57, 1842.
4. Maluf, N. S.R.: *The Centenary of Bowman's exposition of the renal Unit*, Am. M. Hist., 4: 427, 1942.
5. Eggleton, M. G., Pappenheimer, J. R., and Winton, F. R.: *Relation between Ureter, Venous, and Arterial Pressures in Isolated Kidney of Dog*, J. Physiol., 99: 135, 1940.
6. Wearn, J. T., and Richards, A. N.: *Observations on the Composition of Glomerular Urine, with Particular reference to the Problem of Reabsorption in the Tubules*. Am. J. Physiol., 71: 209 a. 1924.

7. Bott, P. A., and Richards, A. N.: The Passage of Protein Molecules in to Through the Glomerular Membranes, *J. Biol. Chem.*, 141: 291, 1941.
8. Walker, A. M.: Comparisons of Total Molecular Concentration of glomerular Urine and Blood Plasma from the Frog and from *Necturus*, *J. Biol. Chem.*, 87: 499, 1930.
9. Smith, H. W., Chasis, H., Goldring, W., and Ranges, H. A.: Glomerular Dynamics in the Normal Human Kidney, *J. Clin. Invest.*, 19: 751, 1940.
10. Lamport, H.: Improvements in Calculation of Renal Resistance to blood Flow, Charts for Osmotic Pressure and Viscosity of Blood, *J. Clin. Invest.* 22: 461, 1943.
11. Lamport, H.: Formulae for Afferent and Efferent Resistance in the Human kidney. And Application to the Effects of Spinal Anesthesia *J. Clin. Invest.*, 20: 535, 1941.
12. Reference 1, p. 49.
13. Reference 1, p. 27.
14. Reference 1, p. 85.
15. Vintroup, B. J.: On the Number, Shape, Structure, and Surface Area of the Glomeruli in the Kidneys of Man and animals, *Am. J. Anat.*, 41: 123, 1928.
16. Walker, A. M., And Oliver, J.: Methods for the Collection of Fluid from Single Glomeruli and Tubules of the Mammalian Kidney, *Am. J. Physiol.*, 134: 562, 1941.
17. Marsh, J. B., and Drabkin, D. L.: Kidney Phosphatases in alimentary Hyperglycemia and Phlorhizin Glycosuria. A. Dynamic Mechanism for Renal Threshold for Glucose, *J. Biol. Chem.*, 168, 61, 1947.
18. Reference, 1, p. 85.
19. Smith, H. W.: Studies in the Physiology of the Kidney. Lawrence, Kansas: University of Kansas, 1939.
20. Smith, H. W.: The Excretion of water, *Bull. New York, Acad. Med.* 23: 117, 1947.
21. Ingle, D. J.: The Physiological action of the adrenal hormones. The Chemistry and Physiology of Hormones, p. 98. Washington, D. C.: Am. Assoc. Adv. Sci., 1944.
22. Rammelkamp, C. H., and Bradley, S. E.: Excretion of Penicillin in man *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 53: 30, 1943.
23. Loewe, L., Rosenblatt, P., alture-wober, E., and Kozak, M.: The Prolonging action of Penicillin by Para-aminohippuric Acid, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 58: 298, 1945.
24. Bayer, K. H., Verwey, W. F., Woodward, R., Peters, L., and Mattis, P. A.: The Enhancement of the Plasma Concentration of Penicillin in Dogs by

the Simultaneous Administration of Para-Aminohippuric Acid, Am. J. M. Sc., 209: 608, 1945.

25. Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B., and Graber, M.: The Renal Clearances of Substituted Hippuric Acid Derivatives and Other Aromatic Acids in Dog and Man, J. Clin. Invest., 24: 388, 1945.

26. Reference 1, p. 65.

27. Austin, J. H. Stillman, E., and Van Slyke, D. D.: Factors Governing the Excretion Rate of Urea, J. Biol. Chem., 46: 91, 1921.

28. Moller, E., McIntosh, J. F., and Van Slyke, D. D.: Studies in Urea Excretion, J. Clin. Invest., 6: 427, 1928.

29. Reference 1, p. 85.

30. Walker, A. M., Bott, P. A., Oliver, J., and Mac Dowell, M. G.: Collection and Analysis of Fluid from Single Nephrons of the Mammalian Kidney, E.M. J. Physiol., 134: 580, 1941.

31. Fisher, G., Ingram, W. R., and Ranson, S. W.: Diabetes. Insipidus and the Neuro-Hormonal Control of water balance: & Contribution to the Structure and Function of the Hypothalamic-Hypophyseal System, Ann Arbor, Mich.: Edwards Brothers. Inc., 1938.

32. Vernay, E. B.: Absorption and Excretion of water: The Anti-Diuretic Hormone, Lancet, 2: 739, 1946.

33. Verney, E. B.: The Antidiuretic Hormone and the Factors which determine its release, Proc. Roy. Soc., London. s. b, 145: 25, 1947.

34. Pitts, R. F., Lotspeich, W. D. Schiess, W. D., and Ayer, J. L.: The Renal Regulation of Acid-Base Balance in Man, J. Clin. Invest., 27: 48, 1948.

35. Pitts, R. F.: The Renal Regulation of Acid-Base-Balance with special reference to the mechanism for acidifying the urine, Ssocience, 102: 49151, 81-85, 1945; ibid., Fad. Proc., 7: 418, 1948.

36. Van Slyke, D. D., Phillips, R. P. Hamilton, P. B., archibal, H. M. Futterer, P. H., and Hiller, J.: Glutamine as Source Material of Urinary ammonia, J. Biol. Chen., 150: 841, 1943.

37. Keith, N. M., and Whelan, M.: Study of the action of Ammonium phosphate Under Mercurial Diuresis, A.M. J. Med., 1: 246, 1946.

38. Keith, N. M., and Whelan, M.: Study of the action of Ammonium Chloride and organic mercury compound, J. Clin. Invest., 3: 149, 1926.

39. Fulton, M. N., Etheridge, C. B., and Myers, D. W.: The Influence of Inorganic Salts on Salivary Diuresis, J. Clin. Invest., 14: 715, 1935.

40. Newburgh, J. D.: The Changes which Alter Renal Osmotic Work, J. Clin. Invest., 22: 439, 1943.

41. Newburgh, L. H.: Renal Tubule Work: Its Significance for the Clinician, Bull. New York, cad. Med., 24: 137, 1948.

42. Addis, T., and Shevky, M. C.: A Test of the Capacity of the Kidney to Produce a Urine of High Specific Gravity, *Arch. Int. Med.*, 30: 559, 1922.
43. Lashmet, F. H., and Newburgh, L. H.: The Specific Gravity of the Urine as a Test of Kidney Function, *J. A. M. A.*, 94: 1883, 1930.
44. Alving, A. S., and Van Slyke, D. D.: The Significance of Concentration and Dilution Tests in Bright's Disease, *J. Clin. Invest.*, 13: 969, 1934.
45. Corcoran, A. C., and Page, I. H.: Quantitive Formulation of Maximum Urinary Specific Gravity, *J. Mount Sinai Hosp.*, 8: 459, 1942.
46. Addis, T.: A Clinical Classification of Bright's Diseases, *J. M. A.*, 85: 163, 1925.
47. Hine, D. C.: A Monograph for Simplifying Computation of the Urine Sediment Count (Addis), *Am. J. M. Sc.*, 187: 841, 1934.
48. Addis, T.: The Number of Formed Elements in the Urinary Sediment of Normal Individuals, *J. Clin. Invest.*, 2: 409, 1926.
49. Rew, W. B., and Butler, A. M.: The Addis Sediment Count in Children, *J. Pediat.*, 1: 216, 1932.

FUNCION RENAL EN LA ENFERMEDAD

PARTE I.

Además de sus funciones excretoras, los riñones son capaces de cumplir una labor endocrina, en desempeño de la cual las células tubulares elaboran y añaden a la sangre una substancia específica que en último análisis obra sobre tejidos distantes.

Si en un animal se realiza una oclusión parcial y permanente de la arteria renal, como lo hizo Goldblatt en 1933 (1), la presión arterial de la circulación mayor se eleva a niveles hipertensivos, en un plazo de horas o de días. Un resultado similar fue obtenido por Page (2) en 1939, después de encerrar al riñón en una tela de seda. La tela de seda actúa como irritante y produce una perinefritis; se forma exudado tanto fuera como dentro de la envoltura de seda, este exudado se organiza, convirtiéndose en tejido cicatricial, que más tarde se retrae; como el riñón es comprimido primero por el exudado y después por el tejido cicatricial que se estaba retrayendo, la tensión arterial general se eleva en días o semanas.

La hipertensión provocada por estos procedimientos probablemente es iniciada por el sistema presor renal. Otros sistemas presores y junto con ellos las variaciones del control nervioso y vascular pueden determinar el curso de la enfermedad experimental. Estos mismos mecanismos posiblemente representen el fundamento funcional de la hipertensión clínica debida a enfermedad renal primaria. Supondremos, con fines de discusión que el sistema presor renal es el protagonista en estas condiciones.

Aparentemente, el mecanismo de la hipertensión renal es como sigue: el substrato de la renina (3), llamado también hipertensinógeno es una alfa-globulina producida en el hígado y constantemente presente en la sangre circulante, en condiciones normales. La renina (4) es una enzima proteolítica que tiene como distintivo una extraordinaria especificidad frente al substrato, que ella ataca; la renina es formada en las células tubulares y la cantidad que de ella se libera, aumenta cuando la circulación renal está alterada; este producto rompe las largas moléculas protéicas del substrato de la renina para liberar la substancia presora, llamada angiotonina o hipertensina, que es un polipeptido (5, 6). La interacción no es completa durante el tránsito renal de la sangre, sino que continúa en los tejidos.

La angiotonina obra directamente sobre el aparato cardiovascular (7): hace que el corazón se contraiga más enérgicamente y reduce la luz arteriolar, por constricción; aumento de fuerza cardíaca que obra sobre resistencia periférica aumentada produce elevación de la tensión en las arterias de la circulación mayor, que están interpuestas entre corazón y arteriolas. Hipertensión arterial y constricción arteriolar se balancean de tal manera que el flujo sanguíneo periférico no cambia pero el flujo sanguíneo renal a menudo disminuye. El riñón normal contiene, en proporción mayor que la generalidad de los restantes órganos enzinas y proteolíticas llamadas angeotonasas o hipertensinasas (8), dotadas de la propiedad de inactivar o destruir la angeotonina. No hay evidencia suficiente respecto a la posibilidad de que la angeotonasa renal esté específicamente encargada de la destrucción de la angeotonina.

No se sabe a ciencia cierta si el sistema presor renal juega papel en la regulación de la presión sanguínea en condiciones normales; se sabe sí, que entra en actividad, liberando renina y formando angeotonina, cuando la circulación renal está alterada (9). La hipertensión de la glomerulonefritis crónica y de la pielonefritis es, casi seguramente renal y posiblemente mediada por el sistema presor. En la hipertensión

esencial y maligna, la evidencia clínica y patológica indica una participación renal en los aumentos de presión sistólica y diastólica, cuando menos en las fases tardías y posiblemente también un poco más temprano.

En sus períodos avanzados, estas tres enfermedades pueden parecerse mucho pero sus mecanismos iniciales son muy diferentes. Inicialmente la hipertensión afecta las arteriolas, la glomerulonefritis interesa los capilares glomerulares y la pielonefritis ataca los tejidos peritubulares.

La hipertensión esencial es la enfermedad letal más común de la edad adulta. Aunque los factores hereditarios, emocionales y endocrinos son importantes, la causa primaria es desconocida. En época variable, algún trastorno de la circulación renal determina la liberación de renina en las células tubulares, a lo cual sigue la formación de angeotonina. En la hipertensión esencial, lo mismo que en el caso de que se inyecte angeotonina, hay aumento de la acción cardíaca, constricción arteriolar e hipertensión arterial, al tiempo que el flujo sanguíneo periférico es casi normal y el flujo sanguíneo renal disminuye ordinariamente un poco. La angeotonina que según se supone es liberada durante la hipertensión, vuelve al riñón y causa en él contricción todavía mayor de las arteriolas aferentes; sigue fluyendo y alcanzando las arteriolas eferentes, las estrecha también, aumentando así a normalmente la presión intraglomerular, a la vez que reduce el flujo sanguíneo. En estas condiciones va a separarse relativamente más agua de una menor cantidad de sangre, con lo cual el volumen del filtrado glomerular puede permanecer normal en momentos en que la reducción del flujo sanguíneo está alterando la función tubular. Durante todos estos cambios funcionales observados en la hipertensión, la estructura puede conservarse sana.

A la inversa, los primeros cambios de la glomerulo y de la pielonefritis son estructurales. En la glomerulonefritis aguda (11), la tumefacción de la membrana glomerular reduce la filtración, al paso que en áreas más severamente lesionadas pueden escaparse proteínas plasmáticas y células rojas. Paradójicamente, cuando al comienzo es agudo y severo, con gran ematuria, la enfermedad es más susceptible de recuperación. Menos frecuentemente el comienzo es insidioso, con proteinuria y edema; en tal caso el pronóstico es desfavorable en cuanto a recuperación (Para discusiones generales de la glomerulonefritis, ver referencias 12 a 17).

La pielonefritis (18) usualmente se produce como extensión de

una pielitis agravada por obstrucción urinaria crónica, como en el caso de vasos aberrantes o de útero grave; la obstrucción lleva a la estasis y predispone para la infección. En el desarrollo de la pielonefritis la infección asciende por la vía de los túbulos colectores y se extiende al parenquima renal; puede haber poco efecto inmediato sobre la función renal. En la orina se observan células de pus, pero estas pueden aparecer esporádicamente aún en momentos en que la infección está minando progresivamente el parenquima renal. Ocasionalmente la enfermedad es hematógena (gérmenes acarreados por la sangre).

Cuando cualquiera de estas enfermedades persiste sin control, la lesión renal se extiende siguiendo tres vías generales (19): una es la obliteración vascular, que puede afectar ya las arteriolas, o bien los capilares glomerulares; tal obliteración detiene la filtración y altera la nutrición tubular. Otra vía de daño para los riñones es la fibrosis intersticial proliferativa; comprimiendo y deformando el parenquima este tejido fibroso se opone al flujo sanguíneo y al movimiento de fluidos es suficiente para amputar o fragmentar tubos; algunos de estos pueden estar muy distendidos por encima de los puntos de obstrucción. Esta obstrucción puede ser de origen extratubular, como acabamos de verlo a propósito de la fibrosis intersticial, pero puede ser también de raíz intratubular, surgida entonces del taposamiento del contorneado distal o de los túbulos colectores, con cilindros u otros precipitados o con restos celulares.

Estos tres procesos evolutivos son seguidos de grados diversos en cada enfermedad y afectan en proporción variable las funciones de filtración glomerular y reabsorción tubular. En la hipertensión, predomina la obliteración vascular (20); la hipertensión resulta de una *constricción* arteriolar y cuando es prolongada se asocia con *esclerosis* de la arteriola eferente: el flujo sanguíneo disminuye, la nutrición tubular se altera, la capacidad para reabsorber agua se reduce y probablemente la actividad presora renal se estimule; como resultado la hipertensión aumenta, la esclerosis arteriolar se torna más severa y entra en juego un círculo vicioso que perpetúa las anormalidades de estructura y de función. La esclerosis vascular puede afectar los capilares glomerulares lo mismo que los vasos mayores; la obliteración de la luz detiene la filtración glomerular, el glomérulo y el túbulo pueden atrofiarse. Una obliteración subtotal de los capilares glomerulares puede ser la vía para el establecimiento de conexiones directas entre arteriolas aferente y eferente, irrigándose entonces los

túbulos con sangre arterial, mientras faltan la circulación capilar glomerular y la filtración en esta estructura (21). Tales túbulos persisten y pueden incluso hipertrofiarse: más tarde, si la arteriola correspondiente se oblitera, también estos túbulos pueden atrofiarse. Así, en la hipertensión esencial, el mecanismo principal de las lesiones estructurales es la obliteración vascular; la fibrosis queda limitada al reemplazo fibroso en áreas donde la irrigación se ha suprimido; raramente adquiere importancia grande la obstrucción tubular.

Si seguimos a un paciente que desarrolla hipertensión esencial encontramos a menudo, como pudiera esperarse dada la temprana alteración de la nutrición tubular, que el primer cambio de la función renal es la disminución de la capacidad de reabsorción, puesta en claro por el test de concentración (22). La depresión de la depuración uréica "por reducción de la filtración glomerular" principia de ordinario más tarde, puesto que la hipertensión esencial es una enfermedad de la totalidad del árbol vascular, la muerte procede ordinariamente de lesión cardíaca o cerebral, antes de que la falla renal alcance a ser intensa.

Hay sin embargo algunos pacientes en quienes la lesión vascular es muy intensa y toma la forma, no ya de esclerosis, que es fenómeno de tipo cicatricial, sino de necrosis o muerte arteriolar; el curso de estos casos de hipertensión maligna es rápido y la falla renal severa, frecuente (22).

PARTE II.

En la glomerulo-nefritis aguda la reacción inflamatoria glomerular limita la filtración, a menudo suficientemente para provocar acumulación de varias substancias, inclusive nitrógeno y sal, en la sangre y fluidos del cuerpo. La inflamación no sólo afecta los glomérulos, sino el tejido intersticial (11). Si el paciente se recupera, queda poco cambio arquitectural.

Si la glomerulo-nefritis persiste y se hace crónica, algunos o todos los capilares se bloquean, se crean adherencias y la filtración, ya disminuida, se altera todavía más; finalmente, la totalidad del glomérulo puede convertirse en una cicatriz, de manera que la filtración cesa en él. Al mismo tiempo, la alteración de la nutrición tubular puede conducir a la atrofia del tubo. En períodos en que el proceso patológico decrece temporalmente haciéndose inactivo, pueden formarse vasos sanguíneos accesarios en el tejido inflamatorio intersticial y los túbulos proximales pueden hipertrofiarse (23). Probablemente sea este

el mecanismo responsable de que la función renal mejore durante ciertos períodos de la enfermedad (fases de hipertrofia compensadora) (postponiendo así la falla renal terminal (24.)

La formación de tejido fibroso en los espacios intersticiales puede conducir a la amputación o fragmentación de los túbulos. La distorsión de los túbulos distales colectores predispone para la formación de tapones de restos celulares y de proteínas precipitadas, tapones que en definitiva bloquean el drenaje tubular. El material sólido de los tubos colectores puede obstruir el drenaje de nefrones completamente sanos hasta entonces, anulando entonces su función. Así pues, en la glomerulo-nefritis la obliteración vascular está acompañada por fibrosis intersticial y obstrucción tubular; los tres caminos de lesión renal se han puesto en juego y el resultado es una transformación del plan arquitectónico renal, que inevitablemente trae consigo cambios en la función.

La glomerulo-nefritis se asocia comúnmente con un aumento anormal en el volumen del fluido intersticial, cuando el aumento es del orden de 50 por ciento, se manifiesta bajo la forma de edema (28). En la fase inicial de la nefritis aguda aparece ya edema que, se cree, procede parcialmente de fenómenos inflamatorios y es debido a daño capilar (27, 27); usualmente no hay signo del dedal. Tempranamente dentro de la enfermedad la proteinemia es normal o sólo ligeramente reducida. En la fase nefrótica de la nefritis crónica, el edema es de naturaleza principalmente osmótica; se produce ante todo porque el bajo nivel de albúmina plasmática permite un excesivo escape de agua del plasma a través de las paredes capilares cuya permeabilidad es normal; el signo del dedal está presente. En la nefritis terminal, el edema nefrótico desaparece ordinariamente porque las proteínas plasmáticas se elevan y las pérdidas de sal se tornan excesivas.

El nivel crítico de proteínas plasmáticas para la aparición del edema es usualmente de 5 a 5.5 por ciento (28). A tales niveles, la sal contenida en las venas suele determinar la presencia y severidad de los edemas, toda vez que el agua no puede retenerse en los tejidos sin una retención equivalente de sodio. El contenido de electrolitos del plasma es generalmente normal, la excreción de sodio es normal o está reducida y si la indigestión de este metal excede su eliminación, habrá retención de agua y aparecerá el edema; si la ingestión de sodio se reduce por debajo del nivel de excreción existente en un momento, la retención disminuye y el edema decae, este proceso se facilita aumentando la excreción de sodio por medio de una ingestión liberal de

agua y mediante la administración de sales ácidas que movilicen el sodio. La falla tubular debida a enfermedad renal crónica puede determinar una aceleración análoga de la excreción de sodio.

La concentración y la significación del fluido tubular favorecen la precipitación de diversas substancias en los túbulos distal y colectores (24); por ejemplo los cilindros visibles en la orina se forman por precipitación de proteínas, ordinariamente en los túbulos colectores. Los cilindros obstruyen los túbulos, que se distienden en tal forma con la orina, que los cilindros mismos se liberan y son arrastrados al exterior, si un cilindro queda apresado en una asa aguda y retrógrada y no es disuelto ni arrastrado, se produce una obstrucción permanente.

Un síndrome recientemente caracterizado y todavía imperfectamente comprendido, de falla renal aguda, se produce a raíz de lesiones de aplastamiento suficientemente amplio en aquellas especies que, como el hombre o el perro, tiene músculos ricos en el pigmento rojo llamado mioglobina (29, 30). Es muy ilustrativo estudiar el síndrome de aplastamiento (Crush syndrome) en la rata cuyos músculos contienen poca mioglobina (31, 32): cuando se inyecta solución de mioglobina intravenosamente en ratas normales, no se produce lesión renal; en cambio, si se realiza un proceso de aplastamiento de una extremidad en ratas normales, se produce cierto grado de shock con isquemia renal vasoconstrictora determinante de oliguria, aciduria y retención nitrogenada generalmente no severa. Los riñones sólo muestran cambios menores, como tumefacción turbia de las células tubulares y formación de cilindros hialinos, sin embargo, si se administra a estas ratas solución de mioglobina poco después de eliminado el aplastamiento, se observa además de oliguria y aciduria, una precipitación de mioglobina y degeneración de las células tubulares, el resultado es una insuficiencia renal severa y a menudo fatal, el examen postmorten muestra degeneración extrema en los túbulos contorneados y acumulación de cilindros pigmentarios en ellos.

Una insuficiencia renal semejante a la del síndrome de aplastamiento se presenta en gran variedad de estados (33-51); la mayoría de ellos comprenden precipitación del pigmento. Hem en los túbulos distal y colectores. En todos estos casos hay degeneración tubular e isquemia por vasoconstricción, esta última puede ocurrir por factores humorales y neurales a la vez. En cuanto a la localización de la isquemia, el cortex aparece isquénico en la generalidad de los casos, mientras la medula no lo está; tal redistribución de sangre puede resultar de un espasmo de las arteriolas interlobulillares. En los estudios de

Truets y colaboradores (52), la persistencia de la irrigación sanguínea medular se debe a circulación por la vía de los glomérulos yuxtamedulares, cuyas arteriolas aferentes nacen directamente de las arterias arqueadas y orígenes de las interlobulillares, y cuyas eferentes forman las arterias rectas de la medula.

La vasoconstricción renal que acompaña al shock por traumatismo, hemorragia e infección severa, puede producir isquemia suficiente para desencadenar el síndrome, en ausencia de acumulación pigmentaria importante en el túbulo distal. Inversamente, una falla renal con depósito difuso de pigmentos sigue comúnmente a la destrucción brusca de glóbulos rojos, en casos como paludismo severo o la trasfusión de sangre incompatible (42-46). En estos casos el pigmento es hemoglobina en vez de mioglobina.

El mismo cuadro clínico y patológico puede ocurrir durante la intoxicación por sulfamidas, si se exceptúa el hecho de que en este caso una precipitación de cristales de la droga reemplaza al pigmento (47-51); cuando los cristales son afilados pueden producirse rupturas.

La prevención de síndrome de aplastamiento y procesos conexos (31, 47) comprende principalmente medidas (que pueden incluir infusión intravenosa de sangre o plasma que previenen o alivian rápidamente el shock. Durante la administración de sulfonamidas, deberán administrarse cantidades suficientes de fluidos y alcalis, con el fin de prevenir la concentración y acidificación urinaria, la administración simultánea de varias sulfamidas, reduce el peligro de precipitación de cualquiera de ellas, porque la solubilidad de cada compuesto de este tipo es independiente de la presencia de otros (53, 54, 55).

En estas formas de insuficiencia renal los riñones sólo consiguen producir orina diluida, ligeramente ácida; por consiguiente la sobre-dosificación renal podrá aliviarse mediante bloqueo simpático en la proporción en que procede de un factor neurógeno; lo mejor en estos casos es actuar por una anestesia caudal alta y sostenida, cuya eficacia se está aceptando ya corrientemente (56-59).

La concentración de la orina puede determinar la precipitación de sales de calcio, sulfonamidas, ácido úrico y otras substancias sobre los sitios desgarrados del epitelio o sobre células desprendidas, que constituyen así núcleos para la formación de cálculos (60). El cálculo puede pasar al uretere o permanecer en la pelvis, crecer y hacerse arborescente, formando un molde de pelvis y calices renales. La obstrucción crónica por debajo de la pelvis renal, como la producida por una rama aberrante de la arteria renal o por un cálculo, lleva a la di-

latación progresiva del tracto urinario con destrucción eventual del riñón (61).

Aun la obstrucción temporal y la estasis del tracto urinario pre-dispone para la infección; la infección aguda del tracto urinario superior puede extenderse al parenquima renal por la vía de los túbulos y cuando la infección de la mucosa pélviana decae, puede persistir una infección crónica en los tejidos peritubulares. La infección crónica intersticial conduce a la fibrosis intersticial, que altera primero el aporte sanguíneo y la nutrición tubular y posteriormente produce obstrucción de los túbulos y obliteración vascular; este resultado es la pielonefritis crónica atrófica (18, 62, 63, 64).

En la misma forma que la cicatrización producida por la perinefritis determinada por la seda en los animales, la cicatrización y distorsión de los riñones en la glomerulo nefritis y pielonefritis crónicas puede poner en juego el sistema presor renal. Las lesiones vasculares de la hipertensión se superpondrán entonces a la lesión renal básica; sin embargo, el cuadro clínico total difiere usualmente en los dos casos (65, 66): en la glomerulo nefritis, la destrucción de tejido renal es relativamente mayor de manera que la insuficiencia renal se presenta como síndrome terminal; la enfermedad vascular asociada es menos importante. Inversamente en la pielonefritis atrófica el predominio de la fibrosis intersticial se traduce a veces por fuerte hipertensión y las manifestaciones hipertensivas pueden estar presentes durante largo período, al paso que otros signos de lesión renal son aparentemente mínimos.

PARTE III.

Clínicamente, la insuficiencia renal se hace evidente tan sólo cuando la función está tan alterada que el medio interno no puede mantenerse dentro de límites normales; antes de que este medio interno llegue a ser incompatible con la vida, hay un período de balance precario que va declinándose hacia el síndrome urémico. Debido a la limitación del poder excretor renal en este estado, pequeños cambios en la ingestión o en el metabolismo, determinan alteraciones serias del medio interno.

Puesto que la insuficiencia renal nace de la pérdida del parenquima, del órgano y del crecimiento de tejido cicatricial, es, desde luego, irreversible; en cambio, cuando se deben a exudación glomerular aguda, degeneración tubular tóxica o inflamación intersticial severa, puede ser reversible, siempre que se logre tener al paciente

a través de los episodios urémicos. A veces la uremia puede provocarse o precipitarse prematuramente cuando hay enfermedad renal, por factores extrarrenales (67, 68). Incluso la obstrucción parcial del tracto urinario, como la que ocurre en la hipertrofia prostática, determina presión retrógrada que reduce directamente la filtración y, distendiendo los nefrones, disminuye el flujo sanguíneo; en un riñón ya lesionado, como el de la arterioesclerosis, estas trabas adicionales pueden llevar a la uremia.

El fluido extracelular (68, 70) es ante todo una solución diluida de cloruro sódico (0.6 por ciento) y de bicarbonato de sodio (0.23 por ciento). Una pérdida excesiva de este fluido es frecuente causa extrarrenal de insuficiencia del riñón. Tal pérdida se produce por vómitos, diarrea, carencia de sodio, acidosis o quemaduras, no es raro en el postoperatorio y en la enfermedad Bright terminal. Hay primero disminución del volumen de plasma sanguíneo y del fluido intersticial, en este estado las concentraciones de hemoglobina y de proteínas plasmáticas pueden estar aumentadas pero la concentración de electrolitos permanece normal.

En condiciones de salud hay un balance entre los iones ácidos y básicos en los fluidos extracelulares; en el plasma, hay una pequeña cantidad residual de potasio, calcio y magnesio pero el sodio representa 92 por ciento de los iones básicos. En los iones ácidos y análogamente, hay un residuo de proteínas, ácidos orgánicos, fosfatos y sulfatos, pero los componentes principales son cloruro y bicarbonato. El bicarbonato actúa como un "completador" iónico volatilizable; los pulmones lo retienen normalmente en la proporción justamente suficiente para igualar el número de iones ácidos y básicos; puesto que el carbónico es un ácido débil, el pH del plasma es ligeramente alcalino, en promedio 7.4.

Incidida la pérdida de electrolitos, el modelo iónico puede cambiar en una de dos formas: si la pérdida predominante es de sodio, como ocurre en la diarrea o en la insuficiencia renal, se produce acidosis, parcialmente compensada por pérdida de ácido carbónico bajo la forma de CO₂. Si el ion principalmente perdido es el cloruro, como ocurre cuando se arroja mucho jugo gástrico por vómitos hay alcalosis, parcialmente compensada por retención pulmonar de ácido carbónico.

Los dos tipos de alteración se asocian con reducción del contenido total de electrolitos, de manera que el plasma y el fluido intersticial tienden a hacerse hipotónicos. Como resultado, el agua celular y

los electrolitos de la célula, principalmente potasio y fosfato, son liberados, trastornando más aún el modelo ionico intracelular y el metabolismo.

Estos cambios tienen grave efecto sobre la función renal: la disminución del volumen sanguíneo lleva a gran reducción del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular; la depleción de sodio acompañada por alcalosis, produce una insuficiencia renal especialmente rápida y severa, cuyo posible mecanismo es la pérdida de la impermeabilidad selectiva de las células tubulares, de manera que la reabsorción es indiscriminada. Se piensa que también ocurre reabsorción total en el shock síndrome renal de aplastamiento y otros estados oligúricos asociados con daño tubular (71).

El principio básico del tratamiento de las deficiencias de electrolitos es el reemplazo edecuado. El déficit no puede repararse por administración de agua o de solución de glucosa: administradas estas, el agua excretará rápidamente por los riñones, si todavía funcionan estos; en realidad la sangre y el fluido intersticial requieren iones sodio para retener agua. Cuando la función renal es adecuada o su déficit no extremadamente severo, la reparación puede realizarse por administración de solución salina fisiológica, dejando a los riñones el trabajo de rechazar cualquier exceso de iones ácidos o básicos.

Cuando la función renal es inadecuada o su déficit amplio se reparan mejor los defectos del cuadro electrolítico por la administración de cantidades adecuadas de un fluido compuesto por tres partes de solución de cloruro sódico y una parte de solución de bicarbonato o lactato de soda, puesto que esta mezcla corresponde de cerca a la composición del fluido intersticial, es mínima la demanda impuesta a la función renal; la acidosis y la alcalosis son contrarrestadas por ajustes compensadores en las proporciones de la mezcla. Las depresiones intracelulares pueden requerir adición de otros iones, especialmente potasio.

La insuficiencia cardíaca congestiva altera frecuentemente la función renal porque disminuye el flujo sanguíneo en el riñón (72, 73) y así acentúa la retención de sodio y agua, que a su vez aumenta el recargo de peso sobre el corazón. Aunque los espacios intersticiales pueden contener un exceso de fluido, paradójicamente, una reducida ingestión de agua es capaz de llevar a la deshidratación celular, con sus consecuencias, sed y oliguria, en estas condiciones, la necesidad urgente es de agua en cantidad adecuada para aliviar la deshidratación celular y promover la diuresis, que a su vez hace posible la eliminación del sodio. Así, siempre que se reduzca severamente la inges-

tión de sodio y la función renal esté moderadamente conservada, la administración liberal de agua puede facilitar de hecho la desaparición del edema.

Sea cual fuere el nivel de la función renal, el volumen mínimo de fluido necesario para la excreción de la tasa diaria de metabolitos, está determinado por el poder de concentración de los riñones. Cuando la máxima densidad posible decrece, el volumen de orina necesario para tal expresión aumenta (74); el paciente debe recibir suficiente fluido para mantener la densidad de la orina netamente por debajo del máximo de que sus riñones son capaces, pero en valores no inferiores a 1.010, que es el punto de trabajo osmótico mínimo.

Una complicación frecuente de la uremia es la acidosis, a la que puede contribuir buen número de trastornos de la actividad renal. La lesión glomerular puede reducir tanto la filtración, que iones fuertemente ácidos, como sulfato y fosfato, se retengan y desplacen otros iones más débiles como el bicarbonato. El déficit funcional del túbulo contorneado proximal puede limitar la secreción activa de algunos de los ácidos fijos. La secreción inadecuada de amonio y de iones hidrógenos en el túbulo distal, permite el escape urinario de bases fijas, principalmente sodio.

En la acidosis con función renal normal, la orina es fuertemente ácida. En la acidosis de origen renal, la pérdida incontrolable de bases se traduce en una orina casi neutra. La presencia de acidosis puede medirse por el poder del plasma para combinarse con el anhídrido carbónico, normalmente no lejano de 27 miliequivalentes por litro, o 60 volúmenes por ciento. La acidosis renal se trata, bien por administración oral de bicarbonato sódico ya por infusión intravenosa de solución 1/6 molar de lactato de sodio. El edema que pudiera contraindicar el uso del sodio, usualmente no es factor en esta fase de la enfermedad.

Hemos discutido la insuficiencia renal resultante de daño renal permanente, es decir, de progresiva destrucción de nefrones y formación del tejido cicatricial, obviamente, es deseable que, en la medida de lo posible, se prevenga este tipo de lesión definitiva: tal objetivo demanda tratamiento temprano y vigilante en la glomerulo nefritis aguda, pielonefritis e hipertensión.

Para los pacientes con glomerulo nefritis aguda (14, 17, 67, 75, 76, 77) el reposo en cama debe prolongarse hasta que la proteinuria y la hematuria microscópica hayan desaparecido; la nutrición deberá mantenerse, las manifestaciones agudas en corazón, pulmón, cerebro, se tratarán adecuadamente y de acuerdo con las condiciones específicas

del caso. La quimioterapia por vía general puede tener valor en los casos atribuibles a infección bacteriana (78-82); como exigencia mínima, la recurrencia de la infección debe evitarse.

Si el paciente no se ha recuperado completamente al año del comienzo de la enfermedad, se deberá considerar que ha entrado en el estado crónico y desde tal momento en adelante, una meta mayor del tratamiento es prevenir el invalidismo. Es importante aún mantener la nutrición y prevenir las infecciones, pero debe animarse a estos pacientes para llevar una vida tan normal y productiva como sea posible. Un valioso índice de la actividad de la función renal está representado por la realización seria de recuentos de Addis en el sedimento urinario (ver referencias 46 a 49 adjuntas a Función Renal de la Salud).

Como prevención de la pielonefritis crónica, todos los casos de infección aguda del tracto urinario superior deben tratarse vigorosamente con sulfonamidas o penicilina. No se confiará en los llamados "Antisépticos Urinarios", puesto que éstos no alcanzan a las bacterias situadas en el tejido intersticial del riñón. Las causas de estasis primario se buscarán y tratarán apropiadamente, cuando la infección aguda haya decaído. La pielonefritis crónica unilateral puede curarse por remoción quirúrgica temprana del riñón afectado.

Aparte de la pielonefritis y la glomerulo nefritis, la hipertensión diastólica puede reconocer como causas: enfermedad renal poliquística (83-86), la coartación de la aorta (87, 88, 89), tumores suprarenales de cortical o medular (90-96) y la periarteritis nudosa (97-101); estas enfermedades deben excluirse antes de aplicar al caso de hipertensión el apelativo de esencial, esto es de hipertensión de origen desconocido.

Cuando se ha establecido que la hipertensión es esencial, hay dos factores que pueden someterse a control (102-105). Uno de estos factores es la tensión emocional, que no siempre aparece al exterior. Factores externos contribuyentes, como dificultades domésticas o económicas, deben corregirse en la medida de lo posible. Los factores internos se manejarán de acuerdo con su naturaleza y por medidas que van desde dar al enfermo confianza en sí mismo y ejercer acciones sedativas suaves hasta el ataque a fondo mediante el psicoanálisis. Aparte del control específico de los factores emocionales, el paciente se beneficiará grandemente si se le mantiene bajo estrecha supervisión en muchos aspectos de higiene personal que contribuyan al bienestar.

El segundo factor controlable es la obesidad (106-110): el peso excesivo es de especial importancia por cuanto aumenta el trabajo

cardíaco; en las personas que tienen un sobrepeso, el trabajo cardíaco en reposo disminuye en términos generales un 2.5 a 3 por ciento por cada reducción de uno por ciento en el peso corporal (111); así, una persona obesa que pese 200 libras y pierda 20, es decir 10 por ciento de su peso corporal puede esperar un descenso en el trabajo cardíaco en reposo, de un 25 a un 30 por ciento.

El control de la obesidad requiere seguir una dieta hipocalórica. El tratamiento con drogas o el endocrino pueden ser peligrosos especialmente los productos tiroideos que aumentan el trabajo cardíaco y las aminas presoras que pueden aumentar la presión sanguínea y la tensión emocional. En ciertos enfermos el control de la enfermedad hipertensiva puede realizarse mediante dietas y regímenes que conducen a depresión de sodio (112, 113).

Un método empírico de tratamiento, particularmente útil para controlar las cefaleas hipertensivas, es la administración de tiocianato potásico (1141120): el contenido del tiocianato en la sangre debe seguirse de cerca, porque un nivel demasiado bajo es inefectivo, mientras uno demasiado alto puede tener consecuencias muy serias incluso fatales. Otra terapéutica especial, empírica, que puede ser valiosa en casos adecuadamente seleccionados es la interrupción bilateral de las vías vasomotoras simpáticas, por técnica supradiafragmática o toracolumbar (121-128): estos procederes, francamente formidables, tienen más éxito en pacientes jóvenes con enfermedad evolutiva.

En cuanto al futuro, el problema de la glomerulo nefritis queda planteado básicamente como problema de infección y de sensibilidad peculiar para sus efectos remotos, el problema de la pielonefritis es también fundamentalmente de infección, pero con factores anatómicos predisponentes. Los agentes antibacterianos actuales pueden promover una disminución de la incidencia de las dos enfermedades. Pero el problema numéricamente mayor, la hipertensión, todavía no está resuelto. La mayor exploración de estos asuntos será objeto de la investigación en el futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F., and Sumerville, W. W.: Studies on Experimental Hypertension. I. Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia, *J. Exper. Med.*, 59: 347, 1934.
2. Page, I. H.: The Production of Persistent Arterial Hypertension by Cellophane Perrinsphritis, *J. A. M. A.*, 113: 2046, 1939.
3. Plentl, A. A., Page, I. H., and Davis, W. W.: The Nature of Renin Activator, *J. Biol. Chem.*, 147: 143, 1943.

4. Plantl, A. A., and Page, I. H.: On the Enzymatic Specificity of Renin I. The Proteinase Components of Renin Preparations and Their Relation to Renin Activity, *J. Biol. Chem.*, 155: 363, 1944.
5. Page, I. H., and Helmar, O. M.: A Crystalline Pressor Substance (Angiotonin) Resulting from the Reaction Between Renin and Renin Activator, *J. Exper. Med.*, 71: 29, 1940.
6. Braun-Hernández, E., Fasciolo, J. C., Leloir, L. F., and Muñoz, J. M.: The Substance Causing Renal Hypertension, *J. Physiol.*, 98: 283, 1940.
7. Hill, W. H. P., and Andrus, E. C.: The Cardiac Factor in the "Pressor" Effects of Renin and Angiotonin, *J. Exper. Med.*, 74: 91, 1941.
8. Braun-Menández, E. F., Fasciolo, J. C., Leloir, L. F., Muñoz, J. M., and Taquini, A. C.: Renal Hypertension, p. 166. Springfield, Illinois Charles C. Thomas, 1946.
9. Huidobro, F., and Braun-Menéndez, E.: The Secretion of Renin by the Intact Kidney, *Am. J. Physiol.*, 137: 47, 1942.
10. Mortality From Cardiac-Vascular-Renal Disease, New York: Metropolitan Life Insurance Company, 1936.
11. Bell, E. T.: Renal Diseases, p. 151. Philadelphic; Lea & Fabiger, 1946.
12. Van Slyke, D. D., Stillman, E., Moller, E., Ehrich, W., Mc Intosh, J. F., Leiter, L., Mac Kay, E. M., Hanon, R. R., Moore, N. S., and Johnston, C.: Observations of the Resultant Changes in Renal Anatomy, *Medicine*, 9: 257, 1930.
13. Addis, T.: Hemorrhagic Bright's Disease. I. Natural History, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 49: 203, 1931.
14. Addis, T.: Hemorrhagic Bright's Disease. II. Prognosis, Etiology and Treatment, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 49: 271, 1931.
15. Hayman, J. M., Pr., and Martin, J. W.: Acute Nephritis: Review of 77 cases, *Am. J. M. Sc.*, 200: 505, 1940.
16. Futch, P. H.: Glomerular Nephritis Following Infections of the Skin, *Arch. Int. Med.*, 65: 1192, 1940.
17. Odel, H. M., and Tinney, W. S.: Cardiac Complications in Toute Glomerulonephritis, *Am. Heart J.*, 26: 239, 1943.
18. Weiss, S., and Parker, F., Jr.: Pyelonephritis: Its Relation to Vascular Lesions and to Arterial Hypertension, *Med.*, 18: 221, 1939.
19. Oliver, J.: Architecture of the Kidney in Chronic Bright's Disease, Chapter 6. New York: Paul B. Hoeber, Inc., 1939.
20. Reference 19, p. 151 et seq.
21. Mac Callum, D. B.: The Bearing of Degenerating Glomeruli on the Problem of the Vascular Supply of the Mammalian Kidney, *Am. J. Anat.*, 65: 69, 1939.

22. Page, I. H., and Corcoran, A. C.: Hypertension. its Diagnosis and Treatment, p. 261. Chicago: Year Book Publishers, 1947.
23. Reference 19, chapter 5.
24. Oliver, J.: New Directions in Renal Morphology: A Method, its Results, and its Future, Harvey Lectures, 40: 102, 1944/1945.
25. Drury, A. N., and Jones, N. W.: Observations Upon the Rate at Which Edema Forms When the Veins of the Human Limb are Congested, Heart 14: 55, 1927.
26. Fishberg, A. M.: Hypertension and Nephritis, Ed. 4. Philadelphia: Lea & Febiger, 1939.
27. Warren, J. V., and Stead, E. A.: The Protein Content of Edema Fluid in Patients with acute Glomerulonephritis, Am. J. M. Sc. 208: 618, 1944.
28. Peters, J. P., and Van Slyke, D. D.: Quantitative Clinical Chemistry Interpretations, p. 671 et seq. Baltimore, The Williams, & Wilkins Company,
29. Bywaters, E. G. L., and Besli, D.: Crush Injuries with Impairment of Renal Function, Brit. M. J., 1: 427, 1941.
30. Dunn, J. S., Gillespie, M., and Niven, J. S. P.: Renal Lesions in two Cases of Crush Syndrome, Lancet, 2: 549, 1941.
31. Corcoran, A. C., and Page, I. H.: Crush Syndrome: Post-Traumatic Anuria, Observations on Genesis and Treatment, J. A. M.E., 134: 436, 1947.
32. Corcoran, E. C., and Page, I. H.: Post-Traumatic Renal Injury: Summary of Experimental Observations, Arch. Surg., 51: 93, 1945.
33. Moon, V. H.: Renal Deficiency Associated with Shock, J. M. 134: 425, 1947.
34. Mallory, T. B.: Hemoglobinuria in Traumatic Shock, Am. J. Clin. Path., 17: 427, 1947.
35. Van Slyke, D. D.: The Effects of Shock on the Kidney, Ann. Int. Med. 28: 701, 1948.
36. Burnett, C. H., Shapiro, S. L., Simeone, F. A., Beecher, H. K., Mallory, T. B. and Sullivan, E. R.: Renal Function Studies in the Wounded, Surgery, 22: 856, 1947: idem: Post-Traumatic Renal Insufficiency, ibid. 22: 994, 1947: Idem: Effects and Use of Alkalies in Traumatic Shock, ibid., 22: 1029,
37. Burnett, C. H.: The Clinical and Therapeutic Aspects of Acute Renal Insufficiency Due to Lower Nephron or Hemoglobinuric Nephrosis, Am. Practitioner, 2: 6, 1947.
38. Young, J.: Renal Failure after Utero-Placental Damage, Brit. M. J. 2: 715, 1942.
39. Martineau, P. C., and Harman, F. W.: The Renal Lesions in Extensive Cutaneous Burns, J. A. M., 134: 429, 1947.
40. Mc Lecchie, N. G. G.: Renal Lesions in Case of Excessive Vomiting, I. Path. & Bact., 55: 17, 1943.

41. Woods, W. W.: The Changes in the Kidneys in Carbon Tetrachloride Poisoning, and Their Resemblance to Those the "Crush Syndrome" J. Path & Bact., 58: 767, 1946.
42. Ayer, C. D., and Caud, A. C.: Uremia Following Blood Transfusion: The Nature and the Significance of the Renal Changes, Arch. Path. 33: 513, 1942.
43. Yuile, C. D., Gold, M. A., and Hinds, E. G.: Hemoglobin Precipitation in Renal Tubules. A. Study of its Causes and Effects, J. Exporter. Med. 82: 361, 1945.
44. Corcoran, A. C., and Page, I. H.: Renal Damage from Ferrohome Pigments Myoglobin, Hemoglobin, Hematin, Eexas Rep. Biol. & Med., 3: 528, 1945.
45. Harrison, H. E., Bunting, H., Ordway N. K., and Albrink, W. S.: Pathogenesis of Renal Injury Produced in Dog by Hemoglobin or Methemoglobin, J. Exper. Med., 86: 1947.
46. Ress, J. F.: Hemoglobininemi and Hemoglobinuries, New England J. Med., 233: 691, 696, 732-737, 766-772, 1945.
47. Endicott, K. M., and Kornberg, A.: A Pathological Study of Renal Damage Produced by Sulfadiazine in Rats, Am. J. Path., 21: 1091, 1945.
48. Prien, E. L.: The Mechanism of Renal Complications in Sulfonamide Therauy. New England, J. Med., 232: 63, 1945.
49. Bergstrand, H.: A Comparison Between the Kidney Changes in the Case of "Crush Syndrome" and Renal Injuries Caused by Sulphathiazole. Acta Med. Scandinav., 12: 309, 1946.
50. Murphy, F. D. Kuzma, J. P., Pelley, T. Z., and Grill, J.: Clinico-Pathological Studies of Renal Damage Due to Sulfonamide Compounnds, Arch. Int. Med., 73: 433, 1944.
51. Maisel, B., Kubik, C. S., and Ayer, J. B.: Encophalopathy, Nephrosis, and Renal Granuloma Following Sulfonamide Therapy: Case with Autopsy, Ann. Int. Med., 20: 311, 1944.
52. Trueta, J., Barclay, A. E., Daniel, P. M., Franklin, K. J., and Pritchard, M. M L.: Studies of the Renal Circulation Springfield, Illinois Charles C. Thomas, 1947.
53. Lehr, D.: The Prevention of Renal Complications by the Thorapeutic Employment of Sulfanamide Mixtures. I. Sulfathiazole-Sulfadiazine Combination, J. Urol, 55: 548, 1946.
54. Flippin, H. F., and Reinheld, J. G.: An Evoluation of Sulfonamide Mixtures and Various Adjuvants for Control of Sulfonamide Crystalluria, Ann. Int. Med., 25: 433, 1946.
55. Lehr, D.: Low Toxicity of Sulfonamide Mixtures. II. Combinations

of Sulfathiazole, Sulfadiazine and Sulfamerazine, Proc. Sec. Exper. of Sulfathiazole, Sulfadiazine and Sulfamerazine, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 64: 393, 1947.

56. Peters, H. R.: Anuria Following Hemolytic Reaction to Blood Transfusion: Recovery Following Splanchnic Block, Ann. Int. Med., 16: 547, 1942.
57. Margraves, R. D., and Begen, E.: Spinal Anesthesia in Treatment of Reflex Anuria, Urol. & Cutan. Rev., 49: 279, 1945.
58. Newell, C. W.: Relief of Sulfadiazine Anuria by Spinal Anesthesia Case Report, Tennessee, St. M. A. J., 39: 311, 1946.
59. Hingson, R. E., Whitacre, F. E., Hughes, J. G., Turner, H. B., and Bennett, J. N.: New Horizons in Therapeutic Nerve Block in the Treatment of Vascular and Renal Emergencies with continuous Caudal and Continuous Spinal Analgesia and Anesthesia, South Surgeon, 13: 580, 1947
60. Higgins, C. C.: Renal Lithiasis, Springfield, Illinois Charles Thomas 1943
61. Lowry, E. C., Hayward, J. C., and Beard, D. F.: The Diagnosis of Hydronephrosis Causes by Accessory Renal Vessels, J. Urol., 52: 429, 1944.
62. Boyd, W.: Changing Concepts of Pyelonephritis, Canad. M. J., 47: 128, 1942.
63. Nesbit, R. M., and Conger, K. S.: Chronic Pyelonephritis, New York, State, J. M., 42: 225, 1942.
64. Shure, N. M.: Pyelonephritis and Hypertension: A Study of Their Relation in II, 898 Necropsies. Arch. Int. Med., 70: 284, 1942.
65. Earle, D. P., Jr., Taggart, J. V., and Shannon, J. A.: Glomerulonephritis A Survey of the Functional Organization of the Kidney in various Stages of Diffuse Glomerulonephritis, J. Clin. Investigation, 23: 119, 1944.
66. Corcoran, A. C., Taylor, R. D., and Page, I. H.: Functional Patterns in Renal Disease, Ann. Int. Med., 28: 560, 1948.
67. Thorne, G. W.: Physiologic Considerations in the Treatment of Nephritis, New England. J. Med., 229: 33, 1943.
68. Bradley, S. E.: Biochemical Abnormalities During Renal Insufficiency, New England, J. Med., 235: 755-761, 791-798, 1946.
69. Newburgh, L. H.,: Significance of the Extracellular Fluid in Clinical Medicine, Ann. Arbor, Michigan, J. W. Edwards, Inc., 1946.
70. Gemble, J. L.: Chemical Anatomy, Physiology, and Pathology of Extracellular Fluid, Boston: Dep. of Pediatrics, Harvard Medical School, 1942.
71. Redish, J., West, J. R., Whitehead, B. W., and Chasis, H.: Abnormal Renal Tubular Back-Diffusion Following Anuria, J. Clin. Investigation, 24: 1043, 1947.
72. Warren, J. V., and Stead, E. A., Jr.: Fluid Dynamics in Chronic Congestive Heart Failure, Interpretation of Mechanisms Producing Edema, Increa-

sed Plasma Volume and Elevated Venous Pressure in Certain Patients with Prolonged Congestive Failure, *Arch. Int. Med.*, 73: 138, 1946.

73. Merrill, A. J.: Edema and Decreased Renal Blood in Patients with Chronic Congestive Heart Failure: Evidence of "Forward Failure" as the Primary Cause of Edema, *J. Clin. Investigation*, 25: 289, 1946.

74. Reference 69, p. 62.

75. Page, I. H.: The Management of Bright's Disease, *J. Indiana M. A.* 33: 37, 1940.

76. Murphy, F. D., and Peters, B. J.: Treatment of Acute Nephritis: The Immediate Results and the Outcome Ten Years Later in 89 Cases *J. A. M. A.*, 118: 183, 1942.

77. Addis, T.: Glomerular Nephritis: Diagnosis and Treatment. New York: The Mac Millan Company, 1948.

78. Williams, R. H., Longoope, W. T., and Janeway, C. A.: The Use of Sulfanilamide in the Treatment of Acute Glomerular Nephritis, *Am. J. M. Sc.* 203: 157, 1942.

79. Murphy, F. D., and Wood, W. D.: Acute Nephritis and the Effect of Sulfonamides on the Kidneys, *Ann. Med.*, 18: 999, 1943.

80. Schecki, E. I.: Penicillin in Acute Nephritis, *Lancet*, 1: 480, 1945.

81. Rapport, M., Rubin, M. I., and Waltz, A. D.: The Influence of Sulfanilamide Therapy Upon the Course of Acute Glomerulonephritis in Children, *Am. J. M. Sc.*, 211: 307, 1946.

82. Sen, S.: Penicillin in Acute Nephritis in Children, *Am. J. M. Sc.* 211: 298, 1946.

83. Braasch, W. F., and Schacht, F. A.: Pathological and Clinical Data Concerning Polycystic Kidney, *Surg., Gynec., & Obs.*, 57: 467, 1933.

84. Oppenheimer, G. D.: Polycystic Disease of the Kidney, *Ann. Surg.* 100: 1136, 1934.

85. Norris, R. C., and Herman, L. E.: The Pathogenesis of Polycystic Kidneys: Reconstruction of Cystic Elements in Four Cases, *J. Urol.* 46: 147, 1941.

87. Abbott, M. E.: Coarctation of the Aorta of the Adult Type, *Am. Heart J.*, 3: 381 and 574, 1928.

88. Rhodes, P. H., and Durbin, E.: Coarctation of the Aorta in Childhood *Am. J. Dis. Child.*, 64: 1073, 1942.

89. Steele, J. M.: Evidence for General Distribution of Peripheral Resistance in Coarctation of the Aorta: Report of Three Cases *J. Clin. Invest.*, 20: 473, 1941.

90. Kepler, E. J., and Keating, F. R.: Diseases of the Adrenal Glands II. Tumors of the Adrenal Cortex, Diseases of the Adrenal Medulla and Allied Disturbances, *Arch. Int. Med.*, 68: 1010, 1941.

91. Cahill, G. F. Melicow, M. M., and Darby, H. H.: Adrenal Cortical

Tuners Types of Nonhormone and Hormone Tumors, Surg. Gynec., & Obst., 74: 281, 1942.

92. Kirshbaum, J. D., and Balkin, R. B.: Adrenalin-Producing Pheochromocytoma of the Adrenal Asocieted with Hypertensiόn, Ann. Surg., 116: 54, 1942.
93. Cahill, G. F.: Hormonal Tumors of the Adrenal Surgery, 16: 233,
94. Kenyon, A. T.: Adrenal Cortical Tumors. Physiologic Considerations, Surgery, 16: 194, 1944.
95. Goldstein, A. E., and Askin, J. E.: Carcinoma of Adrenal Cortex with Adrenogenital Syndrome in Children: Complete Review of Literature and Report of case with Recovery in Child 8 months of age. Am. J. Dis. Child., 16: 563, 1946.
96. Commons, R. R., and Callaway C. P.: Edemas of the Adrenal Cortex Arch. Int. Med., 81: 37, 1948.
97. HarrisHarris, A. W., Lynch G. W., and O'Hara, J. P.: Periarteritis nodosa, Arch. Int. Med., 63: 1163, 1939.
98. Rich, A. R.: Additional Evidence of the Role of Hypersensitivity in the Etiology of Periarteritis Nodosa; Another Case Associated with a Sulfonamide Reaction, Bull. Jhns Hopkins Hosp. 71: 375, 1942.
99. Rich, A. R., and Gregory, J. E.: The Experimental Demonstration that Periarteritis Nodosa is a Manifestation of Hypersensitivity, Bull. Johns Hopkins Hosp., 72: 65, 1943.
100. Moschocowitz, E.: Essays on the Biology of Disease. Chapter 12;
101. Mc Call, M., and Pennock, J. W: Periarteritis Nodosa: Our Present Knowledge of the Disease, Ann. Int. Med., 21: 628, 1944.
102. Binger, C. A. L., et al.: Personality in Arterial Hypertension: Psychosomatic Medicine Monographs, Ser, 2, N° 8. New York, Am. Soc. for Research in Psychosom Problems, 1945.
103. Gressel, G. G., Shobe, F. O., Saslew, G., Du Bois, P. H., and Schreeder, H. A: Personality Factors in Arterial Hypertension, J. M. A., in press.
104. White, P. D.: Management of Hypertensiόn, Ann. Int. Med., 27: 740, 1947.
105. Page, I. H.: Hypertension. A Manual for Patients with High Blood Pressure. Springfield, Illinois : Charles C. Thomas, 1943.
106. Newburgh, L. H.: Obesity, Arch. Int. Med., 70: 1033, 1942.
107. Brobeck, J. R.: Mechanisma of the Development of Obesity in Animals with Hypothalamic Lesions, Physiol. Rev., 26: 541, 1946.
108. Nieholson, W. M.: Emotional Factore in Obesity, Am. J. M. Sc., 211: 443, 1946.
109. Richardson, H. B.: Psychetherapy of the Obese Patient, New York State, J. Med., 47: 2574, 1947.

110. Adlersberg, D., Coler, H. R., and Laval, J.: Effect of Weight Reduction on Course of Arterial Hypertension, *J. N. Sanai Hospital*, 12: 984 1946

111. Master, A. M., Stricker, J., Griscom, A., and Dack, S.: Effect of Undernutrition on Cardiac Output and Cardiac Work in Overweight Subjects, *Arch. Int. Med.*, 69: 1010, 1942.

112. Kemner,: Treatment of Hypertensive Vascular Disease with Rice Diet, *Am. J. Med.*, 4: 545, 1948.

113. Schreder, H. A: Low Salt Diets and Arterial Hypertension, *Am. J. Med.*, 4: 578, 1948.

114. Barker, M. H.: Blood Cyanates in Treatment of Hypertension, *J. A. M. A.*, 106: 762, 1936.

115. Barker, M. H., Lindberg, H. A., and Wald, M. H.: Further Experiences with Thiocyanates, *J. A. M. A.*, 117: 1591, 1941.

116. Forster, R. E.: The Medical Use of Thiocyanates in the Treatment of Arterial Hypertension, *Am. J. M. Ss.*, 20: 668, 1943.

117. Barker, M. H.: Hypertension. Some Uses and Abuses of the Thiocyanates, *Texas State, J. Med.*, 42: 1946.

118. Wackinson, G., and Evans, C.: Potassium Thiocyanate in The Treatment of Hypertension, *Brit. M. J.*, 1: 595, 1947.

119. Alstad, K. S.: Effects of Thiocyanate and Basal Blood Pressure, *Brit. M. J.*, 1: 250, 1948.

120. Linberg, H. A., Treger, N. V., and Barger, H. M: The Present Status of Thiocyanate Therapy for Hypertension, *Quart Bull., Northwestern Univ. M. School*, 22: 59, 1948.

121. Grimson, K. S.: The Sympathetic Nervous System in Neurogenic and Renal Hypertension, *Arch. Surg.*, 43: 284, 1941.

122. Tawats, G., Graupner, G. W., Fewler, E. F., and Jenski, R. J.: Surgical Approach to Hypertension, *Arch. Surg.*, 53: 111, 1946.

123. Craig, W. Mc K., and Abbott, K. H.: Surgical Considerations in the Treatment of Hypertension, *Ann. Surg.*, 125: 608, 1947.

124. Poppen, J. D., and Lemmon, C.: The Surgical Treatment of Essential Hypertension, *Ann. Surg.*, 126: 535, 1947.

125. Heinbecker, F.: Factors Limiting Surgery for Essential Hypertension, *Ann. Surg.*, 126: 535, 1947.

126. Smithwick, R. H.: Surgery of the Autonomic Nervous System, *New England, J. Med.*, 236: 662, 1947.

127. Peet, M. M.: Hypertension and its Surgical Treatment by Bilateral Supradiaphragmatic Splanchnectomy, *Am. J. Surg.*, 75: 48, 1948.

128. Landowne, M., and Alving, A. S.: Renal Resistance in "Essential" Hypertension, Relation to the Effects of Sympathectomy on Blood Pressure. *Prec. Soc. Exper. Biol & Med.*, 67: 115, 1948.