



UNIVERSIDAD
DE
VALPARAISO
CHILE

FISIOLOGIA DEL RIÑÓN 2

456

0



Fisiología del riñón

O. Heidenreich

Serie de monografías sobre el riñón, editadas por CIBA

01
67f
0



WJ 301
C 567 f
1960
12

leg 02081

2. *Fisiología del riñón*

por el Dr. O. Heidenreich, Privatdozent (Instituto farmacológico de la Universidad de Friburgo en Brisgovia [Director: Prof. S. Janssen])

1. Fisiología de la formación de orina	Pág. 4
Ojeada histórica	Pág. 4
Filtración glomerular	Pág. 5
Concepto de depuración (o clearance)	Pág. 10
Reabsorción en los túbulos	Pág. 14
Secreción tubular	Pág. 26
2. Funciones reguladoras del riñón	Pág. 33
Regulación del metabolismo hídrico y electrolítico	Pág. 33
Mantenimiento del equilibrio acidobásico	Pág. 37
3. Irrigación sanguínea y consumo de oxígeno del riñón	Pág. 43
4. Sistema nervioso autónomo del riñón	Pág. 46
5. Bibliografía	Pág. 48

Nuestros conocimientos en el terreno de la fisiología renal han experimentado una ampliación considerable en el transcurso de los últimos veinte años gracias al desarrollo de métodos cuantitativos. Al lado de la actividad del riñón como órgano excretor de los productos terminales del metabolismo, ha venido cobrando una importancia cada vez mayor su influencia reguladora sobre el metabolismo hídrico y salino y sobre el equilibrio acidobásico. Así pues, el conocimiento de la fisiología renal es interesante para comprender gran número de estados fisiopatológicos, incluso cuando el riñón no ocupa el primer plano en el proceso morboso. También la interpretación clínica de las numerosas pruebas de la función renal que se llevan a cabo actualmente, y el empleo racional de los diuréticos, tienen como base un profundo conocimiento de la fisiología del riñón. Los diuréticos no sólo pueden usarse como eliminadores de orina, sino que existe la posibilidad de aprovechar sus peculiares acciones de tipo tubular sobre la excreción de determinados electrolitos, y también de influir selectivamente en la composición de los electrolitos y en el equilibrio acidobásico del organismo. El intento de exponer la fisiología renal dentro de los estrechos límites de un opúsculo tropieza con dificultades que merecen ser mencionadas. Así por ejemplo,

no es posible discutir desde puntos de vista diferentes ciertos problemas parciales poco claros, y hay que contentarse simplemente con aludir a la hipótesis de trabajo más en boga en la actualidad. No cabe esbozar siquiera los instructivos resultados de la fisiología comparada del riñón y de la función renal en el lactante y en el niño. Nuestras citas bibliográficas, que en modo alguno pretendemos sean completas, tienen por objeto facilitar la tarea del lector que quiera estudiar con más detalle determinados problemas. Teniendo en cuenta estas reservas, intentaremos dar a conocer los rasgos fundamentales de la moderna fisiología renal al lector poco familiarizado con esta materia.

1. *Fisiología de la formación de orina*

Ojeada histórica

La ojeada retrospectiva a las antiguas teorías de la fisiología renal no sólo ofrece interés histórico, sino que da a conocer al mismo tiempo los problemas más importantes que se plantean en relación con los procesos que intervienen en la formación de la orina. En 1842 *Bowman* (1) admitía, basándose en observaciones puramente anatómicas, que en los glomérulos se separa líquido del plasma sanguíneo, y que las células epiteliales de tipo glandular de los túbulos secretan en dicho líquido ciertas sustancias, como la urea por ejemplo. Dos años más tarde *Carl Ludwig* (2) se manifestó opuesto a la teoría de una actividad secretora de las células tubulares. Dicho autor defendió la hipótesis de que en los glomérulos se forma una gran cantidad de ultrafiltrado exento de proteínas, del cual deriva la orina final concentrada en virtud de una reabsorción más o menos pasiva de agua y de sustancias disueltas. En 1874 volvió al primer plano, gracias a los estudios de *Heidenbain* (3), la teoría de la secreción. El citado autor pudo apoyar esta teoría en datos de una excreción tubular de colorantes. Por último, en 1917 *Cushny* (4)

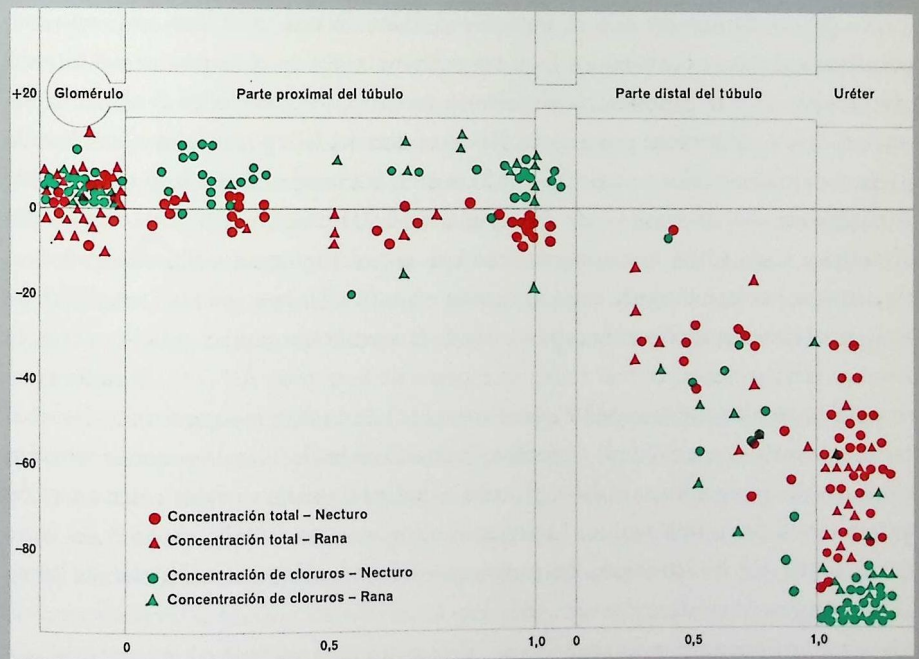
publicó su teoría de la diuresis basada en un detenido estudio de la literatura entonces existente, teoría que ha conservado su validez durante muchos años. *Cushny* decía que la relación entre la cantidad de filtrado glomerular exento de proteínas y la de orina definitiva es de 80 a 1. Explicaba las diferentes concentraciones de las sustancias eliminadas mediante la orina por una reabsorción activa en los túbulos renales, reabsorción en la que distinguía sustancias con umbral y sustancias sin umbral. Rechazaba como no demostrada la secreción tubular. Actualmente sabemos que en la formación de la orina definitiva participan los tres procesos citados: a saber, la filtración de gran cantidad de líquido no proteínico a nivel de los glomérulos, la reabsorción en los túbulos y una secreción también tubular. Vamos a tratar de estos tres procesos por el orden citado.

Filtración glomerular

Richards y sus colaboradores (5, 6) lograron demostrar directamente la formación de un ultrafiltrado glomerular exento de proteínas. Mediante micropunciones de la cápsula de *Bowman* en la rana, estos autores obtuvieron cantidades pequeñísimas de filtrado glomerular. Más tarde tales ensayos pudieron ser extendidos a la

punción de nefronas aisladas de mamíferos (7). Análisis detenidos revelaron que la orina primaria así obtenida equivale a un ultrafiltrado del plasma. Se hallaba casi totalmente libre de proteínas y presentaba la misma conductibilidad eléctrica y las mismas concentraciones moleculares que el plasma. El contenido de cloruros, fosfatos, glucosa, ácido úrico, creatinina y urea coincidía con el del plasma. En la fig. 1 pueden verse ensayos de punción de este tipo en la rana y en el necturo (*Necturus maculatus*). Hay que llegar a la parte distal del túbulo para que se modifiquen las concentraciones de cloruros y otras con respecto al plasma. Para que se produzca un proceso de filtración en los capilares glomerulares es necesario que la presión hidrostática allí reinante sea superior a la presión coloidsmótica de las proteínas del plasma. Veamos cuáles son las condiciones individuales de presión. La presión hidrostática es en los capilares glomerulares mucho mayor que en otros territorios capilares, y llega a 70 mm. de Hg aproximadamente (8). La presión coloidsmótica del plasma es de unos 30 mm. Hg. La diferencia de 40 mm. Hg corresponde por tanto a la presión de filtración, de la cual hay que restar todavía una presión intrarrenal de 10 mm. Hg que ha de ser también vencida para que el filtrado pueda tener lugar. Estos valores comprobados experimental-

Fig. 1. Diferencias de la concentración de cloruros y de la concentración total entre el plasma y la orina en diversos puntos de la nefrona de la rana y del necturo. El cero de las ordenadas corresponde a las concentraciones plasmáticas. Las modificaciones urinarias por encima o por debajo están expresadas en %. La orina del glomérulo y de las diversas porciones del túbulo fué obtenida por micropunción. Las cifras en las abscisas indican fracciones de la longitud total de los dos segmentos del túbulo. (Según A.M.Walker, Ch.L.Hudson, Th.Findley, jr. y A.N.Richards: *Amer. J. Physiol.* 118, 121, 1937).



mente (9) confirman no sólo la posibilidad física de una ultrafiltración, sino que permiten reconocer también los factores determinantes de la magnitud del filtrado glomerular. Si la tensión arterial descende mucho, por ejemplo en el shock, la filtración cesa y sobreviene una anuria. Por el contrario, la hipoproteinemia reduce la presión coloidosmótica y aumenta por lo mismo la cantidad de filtrado glomerular. Actualmente disponemos ya de determinados datos en cuanto a la estructura del ultrafiltro. Cada riñón humano contiene aproximadamente un millón de glomérulos, cuya superficie filtrante total se estima en $1,5 \text{ m.}^2$ más o menos (10). El ultrafiltro propiamente dicho es la capa media de la membrana capilar del glomérulo, la llamada lámina densa, la cual tiene un espesor de $800-1200 \text{ \AA}^*$ (11). El radio efectivo del poro filtrante es según *Pappenheimer* (12) de $37 \text{ \AA}$, y la superficie total de los poros equivale al 5-10% de la superficie capilar. Las moléculas de pequeño tamaño, como las de agua, cloruro sódico, glucosa o inulina (tamaño variable entre 1 y $15 \text{ \AA}$) atraviesan el filtro libremente. La ovoalbúmina, con un tamaño de $35 \text{ \AA}$, se halla en el límite de la filtración, en tanto que las voluminosas moléculas de seroalbúmina son retenidas.

* $\text{\AA} = 1 \text{ unidad \AA ngstr\AA om} = 0,1 \text{ m}\mu$.

Otra cuestión muy importante se refiere a la cantidad de filtrado glomerular, que hasta ahora no ha sido posible medir con seguridad. Sólo puede determinarse indirectamente utilizando métodos de depuración (clearance). Según tales determinaciones, de las que trataremos algo más adelante, la cantidad de filtrado glomerular en el ser humano es por término medio de 127 ml./min. , o sea, unos 183 litros al día. Esta cantidad es filtrada de los 1730 litros de sangre o de los 1040 litros de plasma que fluyen por ambos riñones en un día (véase capítulo 3). Se reabsorbe más del 99% del filtrado glomerular, es decir, unos 181,5 litros de agua, y con ellos 1100 g. de cloruro sódico, 410 g. de bicarbonato sódico, 150 g. de glucosa, etc.

Esta enorme filtración glomerular, que a primera vista puede parecer antieconómica, lleva consigo que todo el volumen líquido del espacio extracelular, volumen que en el hombre es de unos 11 litros, se filtre 16 veces cada día y sea reabsorbido en su mayor parte por los túbulos (13). Este puede ser uno de los motivos por los que el riñón regula tan rápida y exactamente el «milieu intérieur» (Claude Bernard). De esta manera la presión osmótica, el pH y la concentración de los electrólitos son mantenidos constantes con variaciones del orden del $\pm 2\%$.

Concepto de depuración (o clearance)

El empleo de los métodos de depuración permite analizar cuantitativamente los procesos que conducen a la formación de la orina definitiva. El punto de referencia para ello lo constituye la magnitud del filtrado glomerular. El primer intento de medir este filtrado utilizando un método de depuración data de *Rebberg* (14). El término «clearance» (depuración o aclaramiento) fué acuñado más tarde por *Van Slyke* (15).

Se entiende por depuración del plasma el volumen de éste que en un minuto es «depurado» o, mejor dicho, despojado de una determinada sustancia por los riñones. Por ello la depuración correspondiente a una sustancia X se expresa siempre en ml. de plasma por minuto. Tal vez resulte más clara la definición siguiente: la depuración de una sustancia X (en ml./min.) es el volumen de plasma necesario para proporcionar la cantidad de sustancia X que es eliminada por el riñón en un minuto. He aquí la fórmula para la determinación de la depuración (D) de una sustancia X:

$$D_X(\text{ml./min.}) = \frac{O_X \cdot V}{P_X} \quad (1)$$

P_X = concentración en el plasma en mg./ml.
 O_X = concentración en la orina en mg./ml.
 V = volumen de orina en ml./min.

Si se lleva a cabo esta determinación con una sustancia que filtra libremente y que no es reabsorbida ni secretada por los túbulos, la cantidad eliminada por la orina será igual a la cantidad filtrada. Dado que la concentración de una sustancia de este tipo en el ultrafiltrado es la misma que en el líquido plasmático, su depuración en ml./min. equivale exactamente al grado de filtrado glomerular. Según el estado actual de nuestros conocimientos, la sustancia que mejor satisface estos requisitos es la inulina (16). Se trata de un polisacárido, con un peso molecular aproximado de 5000, que se obtiene de las dalias y de las alcachofas. Otras sustancias inertes, como la manita, la hexita, y en el perro también la creatinina (en el hombre esta última es objeto de una secreción adicional), dan valores de depuración casi idénticos. Lo mismo cabe decir de la glucosa cuando se impide la reabsorción de esta sustancia en los túbulos mediante una intoxicación por floricina (17).

Hay que subrayar sin embargo que no existe prueba directa alguna de que las células de los túbulos no reabsorban ni secreten la inulina. Se llega a esta conclusión simplemente por el comportamiento relativo de diferentes sustancias en multitud de condiciones (18). Ahora bien, los indicios en favor de que la depuración de inulina refleja realmente la cantidad de filtrado glomerular son tan convincentes

que pueden aceptarse sin reparo como pruebas (*Wirz* [19]). Ciertas comunicaciones en las que se aludía a un almacenamiento tubular de inulina (20-22) han sido refutadas (23, 24). Parece justificado por lo tanto atenerse en fisiología renal al concepto de *H. W. Smith* (16) y admitir que la magnitud del filtrado glomerular en el hombre es de 125 ml./min.

El grado de depuración inulínica como medida del filtrado glomerular constituye un valor de comparación en todas las determinaciones de depuración llevadas a cabo simultáneamente. Si la depuración de cualquiera de las sustancias que filtran libremente es más pequeña que la de la inulina, ello significa que la sustancia en cuestión es reabsorbida en los túbulos renales. Por el contrario, si la depuración de una sustancia es mayor que la de la inulina, tiene que haber una secreción de tal sustancia. De esta manera pueden calcularse también las cantidades reabsorbidas o secretadas por minuto.

La reabsorción tubular de una sustancia ($T_{res.}$) en mg./min. se calcula restando de la cantidad filtrada ($P_X \cdot C_F$ en mg./min.) la cantidad eliminada ($U.V.$ en mg./min.). Se designa como «load» (carga) la concentración plasmática de X en mg./ml. multiplicada por el filtrado glomerular en ml./min. ($P_X \cdot C_F$). Hay que entender por carga la cantidad de sustancia X que después de la filtración es

ofrecida a los túbulos. La fórmula para determinar la reabsorción tubular de una sustancia X es por consiguiente:

$$T_X \text{ res. (mg./min.)} = P_X \cdot C_F - U_X \cdot V \tag{2}$$

Para determinar la cantidad de una sustancia X secretada por los túbulos ($T_X \text{ sec.}$ en mg./min.) se resta de la cantidad eliminada la cantidad filtrada:

$$T_X \text{ sec. (mg./min.)} = U_X \cdot V - P_X \cdot C_F \tag{3}$$

Es evidente que la depuración del plasma tiene un valor límite superior, toda vez que no puede depurarse más plasma que el que fluye por los riñones por minuto. La depuración de una sustancia que el riñón extrajese completamente de la sangre y cuya concentración en la vena renal fuera por lo tanto nula serviría para medir el flujo de plasma a través de los riñones. Determinadas sustancias, como el ácido paraaminohipúrico o el Diodrast se aproximan mucho a este ideal. Al estudiar la secreción tubular nos referiremos al empleo de la depuración del ácido paraaminohipúrico (PAH) como medio de determinar la corriente de plasma que pasa por los riñones.

Por último citaremos algunos valores de depuración típicos en el ser humano. La depuración plasmática por minuto es de 0,2 ml. para la glucosa, 2 ml. para el agua,

Fig. 2. Representación esquemática de la excreción por el riñón humano de distintas sustancias a medida que aumenta su concentración en el plasma. Para más detalles, véase el texto. (Según H. W. Smith: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. Nueva York 1951, pág. 237).

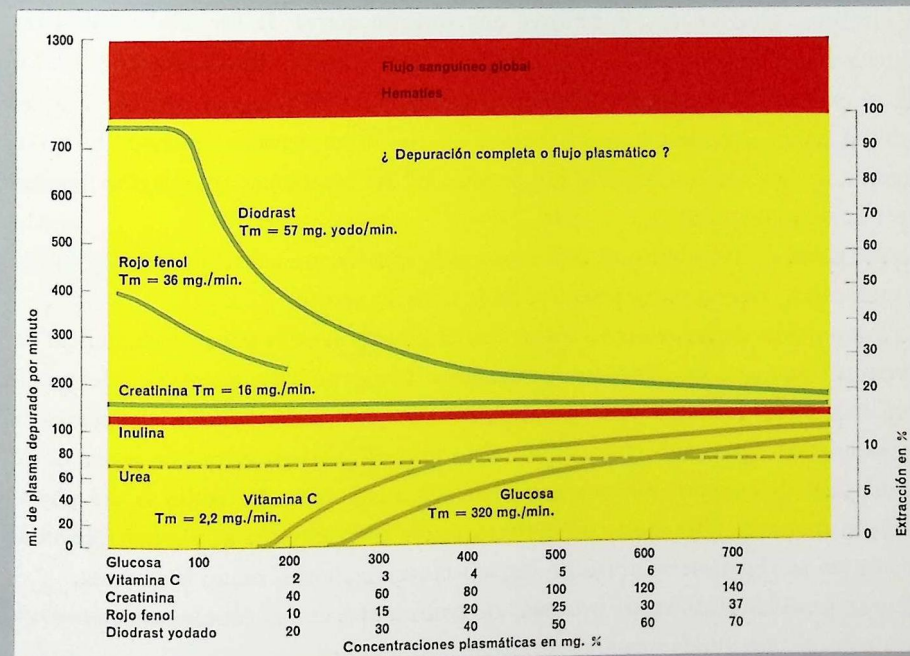


12 ml. para los sulfatos, 65-75 ml. para la urea, 125 ml. para la inulina, 450 ml. para el rojo fenol y 660 ml. para el PAH.

En la fig. 2 está representado gráficamente el margen posible de la depuración de las sustancias filtradas, reabsorbidas y secretadas. En la parte izquierda de la figura se encuentran concentraciones bajas de plasma. Los sistemas de transporte de los túbulos no trabajan a pleno rendimiento, con lo cual son grandes las diferencias entre los valores de depuración. En casos de concentraciones elevadas (parte derecha de la figura) la capacidad de transporte tubular está saturada, y ello hace que al seguir aumentando las concentraciones la parte filtrada adquiera importancia creciente en todas las sustancias, cuyos valores de depuración se aproximan entonces en forma asintótica a los de la inulina.

Reabsorción en los túbulos

Las dos funciones parciales del riñón, a saber, la filtración glomerular y el paso del filtrado a través de los túbulos renales, son dos procesos fundamentalmente distintos. Para la formación del filtrado glomerular el riñón no gasta energía alguna, pues en este caso es suministrada por el corazón. En cambio, el transporte de



electrólitos, glucosa, etc. constituye una función activa de las células tubulares vinculada con un metabolismo importante y un elevado consumo de oxígeno. Lo dicho es válido tanto para la reabsorción de sustancias que partiendo de la orina tubular pasan a la sangre como para la secreción en sentido opuesto. En gran medida se desconocen todavía los detalles de las reacciones quimicofisiológicas propias de estos procesos.

La actividad de los túbulos se deja sentir individualmente sobre los distintos iones y moléculas, como puede apreciarse en la tabla siguiente.

La proporción de las concentraciones en el plasma y en la orina varía dentro de amplios límites en las diferentes sustancias. Los productos terminales del metabolismo, como los sulfatos o la urea, presentan una concentración elevada en la orina normal. Otras sustancias que sólo son excretadas en virtud de procesos de regulación del medio interno, como sucede en el caso del sodio o del cloro, ofrecen menores diferencias de concentración con respecto al plasma. Normalmente no se eliminan en absoluto las sustancias valiosas, como la glucosa.

Hoy es posible clasificar los procesos de reabsorción en los túbulos con arreglo a tres mecanismos fundamentales (25):

Concentraciones de diversas sustancias en el plasma y en la orina

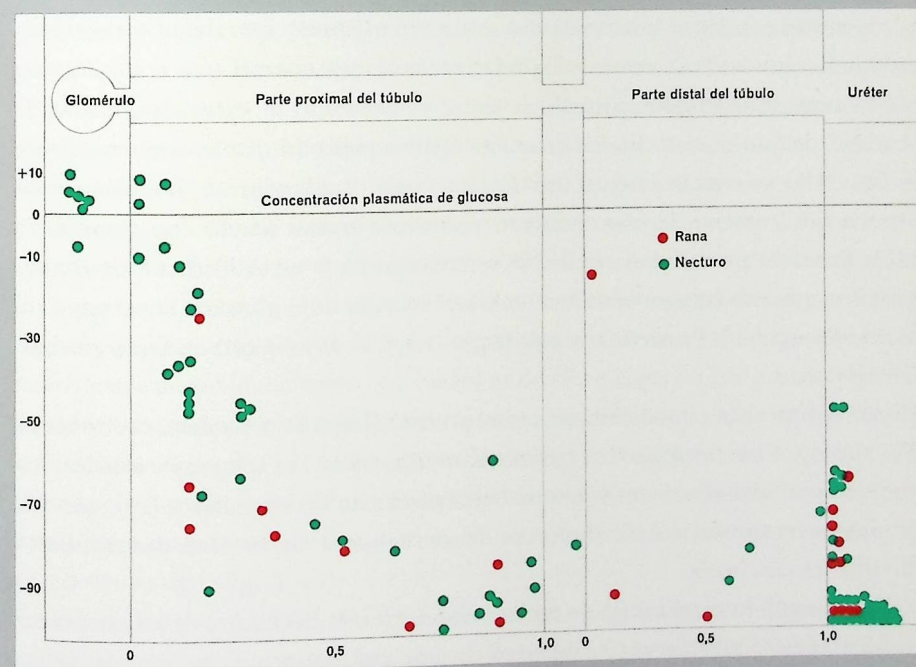
	Plasma sanguíneo Contenido en %	Orina Contenido en %	Cambio de la concentración en el riñón
Agua	90-93	95	—
Proteínas, grasas y otros coloides	7-9	—	—
Glucosa	0,1	—	—
Na	0,30	0,35	1
Cl	0,37	0,6	2
Urea	0,03	2	60
Acido úrico	0,004	0,05	12
K	0,020	0,15	7
NH ₄	0,001 (?)	0,04	40
Ca	0,008	0,015	2
Mg	0,0025	0,006	2
PO ₄	0,009	0,15	16
SO ₄	0,002	0,18	90
Creatinina y derivados	0,001 (?)	0,075	75

Fig. 3. Diferencias de la concentración de glucosa entre el plasma y la orina en diversos puntos de la nefrona de la rana y del necturo. Véase la explicación en la leyenda de la Fig. 1. (Según A.M. Walker y Cb.L.Hudson: *Amer. J. Physiol.* 118, 130, 1937).

a) La reabsorción activa de sustancias cuya capacidad de transporte en las células de los túbulos está netamente limitada. Entre estas sustancias se cuentan la glucosa, los fosfatos, el ácido úrico, los aminoácidos, la vitamina C y la vitamina B₁₂. Estudiaremos estas condiciones más detenidamente tomando como ejemplo la glucosa (26). Siendo normales las concentraciones plasmáticas, la glucosa filtrada por los glomérulos es reabsorbida totalmente por los túbulos. Este proceso tiene lugar ya en la porción proximal del túbulo, como se desprende de los valores de la fig. 3 obtenidos mediante punción tubular.

Si la concentración de glucosa en el plasma está muy aumentada, como sucede por ejemplo en la diabetes mellitus, la capacidad de transporte máxima de los túbulos para la glucosa (Tm_G) es rebasada y aparece glucosa en la orina vesical. Es decisiva en este aspecto la concentración de glucosa en el plasma, pero también es importante la cantidad de glucosa ofrecida a los túbulos por unidad de tiempo, es decir, la carga de glucosa. Si por cualquier motivo el filtrado glomerular está reducido, la Tm para la glucosa no se alcanzará sino a concentraciones plasmáticas superiores a las que existen cuando la cantidad de filtración es normal.

Tan pronto como aparece glucosa en la orina, puede calcularse la Tm con arreglo



a la igualdad (2). En el hombre la T_m es de 350 mg./min. aproximadamente. Para cada individuo la T_{mG} es un valor relativamente constante al que se llega en un punto netamente circunscrito. Si se sigue aumentando la carga de glucosa, la cantidad de ésta que se elimina es exactamente aquella en que la carga excede de la T_{mG} . Hay sujetos que tienen una T_m muy baja para la glucosa, la cual excretan a poco que aumente la concentración plasmática o aun siendo ésta normal. Se habla entonces de diabetes renal. No se conocen en la actualidad con detalle los procesos químicos que intervienen en la reabsorción de la glucosa. Desempeña un papel importante la fosforilización de la glucosa, que se convierte en ácido glucosa-6-fosfórico.

Existen en principio condiciones de transporte análogas para las demás sustancias T_m citadas. Claro está que los valores absolutos de la T_m son muy variables. Así por ejemplo, dichos valores son muy bajos en el caso de los sulfatos (27), que son productos terminales del metabolismo, de suerte que la mayor parte de los sulfatos filtrados es eliminada.

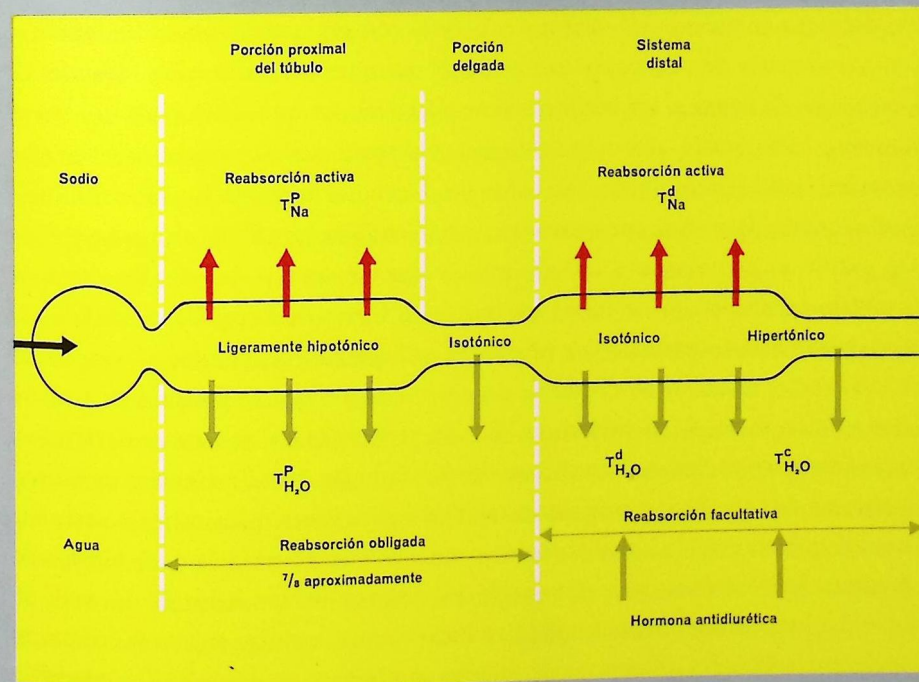
b) En el segundo mecanismo de reabsorción activa, la limitación de las cantidades reabsorbidas se efectúa según un gradiente de concentración. Así sucede en los

túbulos con los electrólitos sodio, cloruros, bicarbonato y en parte también con el potasio. La misión del riñón en la excreción de los electrólitos citados consiste en mantener constantes las concentraciones en el plasma y en el espacio extracelular. Normalmente se reabsorbe más del 99% del sodio y del cloro filtrados. Entre su reabsorción y la del agua existe una estrecha relación, pues el agua sigue al cloruro sódico reabsorbido con arreglo al gradiente osmótico así producido. En el aspecto cuantitativo estos procesos constituyen la función más importante de los túbulos. Hay que tener en cuenta que no se reabsorben moléculas enteras de sal, sino iones. Hay ciertos datos indicativos de que el transporte activo sólo tiene lugar en el caso de los iones de sodio, en tanto que los iones de cloro siguen a los primeros por la necesidad de mantener un estado electrónicamente neutro. La cantidad de sodio reabsorbido depende, en forma no totalmente esclarecida, de la magnitud del filtrado glomerular, y es limitada por gradientes osmóticos o electroquímicos (25). Las ideas actuales sobre la reabsorción del sodio y del agua pueden representarse con la ayuda de la fig. 4 (28).

En la porción proximal del túbulo se reabsorben obligatoriamente de una manera activa las siete octavas partes aproximadamente del sodio filtrado, sobre todo en

Fig. 4. Reabsorción del sodio y del agua en presencia de hormona antidiurética. Explicación en el texto. (Según L. G. Wesson, jr. y W. P. Anslow, jr.: Amer. J. Physiol. 170, 255, 1952).

forma de cloruro. En virtud del gradiente osmótico así creado, siguen pasivamente al sodio las siete octavas partes del agua filtrada, que llega de esta forma a los capilares peritubulares. En cambio, la reabsorción de la octava parte restante de cloruro sódico y de agua en la parte distal del túbulo es un proceso facultativo. Aquí es forzoso que el agua y los electrolitos sean «trabajados» independientemente, por cuanto la orina eliminada puede ser tanto hipertónica como hipotónica con respecto al plasma. Así pues, la porción distal del túbulo es probablemente el lugar a nivel del cual actúa la hormona del lóbulo posterior de hipófisis que regula el metabolismo hídrico, es decir, la vasopresina. Se admite que las células distales del túbulo se hacen impermeables al agua cuando falta dicha hormona. Prosigue en cambio la reabsorción activa del sodio, de suerte que se produce una diuresis hídrica; se elimina una gran cantidad de orina de baja densidad en la que la concentración de sodio desciende hasta 3 mEq./l.* (= 6,9 mg. %).



* mEq. = miliequivalente
 = $\frac{\text{peso molecular o atómico en miligramos}}{\text{valencia}}$

Un problema de muy difícil solución es el de la concentración de la orina definitiva bajo la influencia de una mayor excreción de vasopresina. La presión osmótica en la orina puede llegar a ser entonces siete veces mayor que la de sangre, y no se explicaba hasta ahora cómo los túbulos colectores podían resistir las elevadas presiones, hasta 50 atmósferas, que así se producen. La introducción en la fisiología renal del «principio de la contracorriente en horquilla» por *Wirz, Hargitay y Kuhn* (29) parece aproximarnos a la solución de este problema. La idea básica es la siguiente: en un sistema de tubos arqueados en forma de horquilla o herradura y cuyas ramas están separadas por una pared semipermeable, el agua se disocia de las sustancias disueltas en virtud de un corto circuito que se produce en la parte alejada de la curva de la herradura. En las proximidades de ésta se desarrollan concentraciones osmóticas superiores. En el riñón las asas de Henle constituyen un sistema de este tipo, y muy cerca de ellas se encuentran los tubos colectores. La orina que recorre dichos tubos pierde agua, la cual se traslada a los lugares de concentración osmótica más elevada de los segmentos acodados de las asas de Henle. La presión osmótica es mayor en toda la zona medular que en la corteza, y no existen ya grandes diferencias de presión osmótica entre los tubos colectores y

sus inmediaciones. *Kramer* (24) ha dedicado un detenido estudio a esta cuestión, actualmente muy debatida.

Entre los electrolitos que se reabsorben en forma activa se cuenta también el potasio. Con respecto a este ion las condiciones son más complicadas que en el caso del sodio, ya que en circunstancias especiales puede ser también secretado, por ejemplo después de administrar cantidades importantes de cloruro potásico. La depuración de potasio es entonces mayor que la de inulina (30).

Normalmente se reabsorbe más del 99% del bicarbonato, que desempeña un importante papel en la regulación del equilibrio acidobásico; por ello trataremos de él en este aspecto.

c) El tercer mecanismo básico de reabsorción tubular es un proceso pasivo en el que no se consume energía alguna. Así es como se reabsorbe la urea por ejemplo, que tiene la propiedad peculiar de difundir libremente a través de las membranas celulares y de distribuirse uniformemente por el organismo. La reabsorción activa de glucosa, electrolitos, etc. arrastra consigo agua por motivos de ósmosis. La urea difunde con el agua en la sangre de los capilares peritubulares.

El grado de difusión en la sangre depende del tipo y de la magnitud de la excreción

de orina. Cuando la cantidad de ésta es pequeña, se reabsorbe el 70% de la urea filtrada. En el curso de una diuresis hídrica copiosa sólo se reabsorbe el 40% de la urea filtrada. Teniendo en cuenta lo dicho, la depuración normal para la urea se aproxima a 75 ml./min. En las condiciones especiales de una diuresis osmótica forzada (véase capítulo 2, pág. 36) la reabsorción de urea acaba por ser nula. Entonces la depuración ureica se aproxima a la de inulina (31).

Secreción tubular

Hoy no existe ya la menor duda de que durante la formación de orina los túbulos secretan ciertas sustancias. Tal ocurre en primer término con todas las que pasan a la orina a pesar de estar firmemente unidas a las proteínas del plasma, y que por lo tanto no pueden ser filtradas. Cabe citar como ejemplo los diuréticos mercuriales. También pueden ser secretados además elementos filtrables de la orina. Se filtra aproximadamente una quinta parte del líquido plasmático que pasa por el riñón. Si se determina la diferencia arteriovenosa de una sustancia como la inulina, que sólo se filtra, su concentración en la vena renal es aproximadamente una quinta parte menor que en la arteria. Su extracción es por lo tanto del 20%. Ello significa

que todas las sustancias de extracción superior al 20% tienen que ser secretadas además.

Análogamente a los procesos de reabsorción, la secreción renal puede dividirse en tres grupos correspondientes (25):

a) La secreción activa de sustancias en las que la capacidad de transporte de las células tubulares constituye el factor limitante. Se excretan de esta forma una serie de sustancias extrañas al organismo, como el ácido paraaminohipúrico (PAH), el ácido hipúrico, el Diodrast, el rojo fenol y la penicilina. Tomaremos el PAH como ejemplo del mecanismo de excreción. Cuando las concentraciones de PAH en el plasma son bajas (1-2 mg.%), sólo reaparece en la vena renal el 10% del PAH que llega con la sangre arterial. Una parte del PAH excretado es filtrada por los glomérulos, y el resto es secretado activamente por las células de los túbulos a partir de la sangre de los capilares peritubulares. Se admite que toda la sangre que fluye por las células tubulares cede su PAH a la orina. El 10% que por último se encuentra todavía en la sangre de la vena renal puede proceder de la parte de sangre que no ha pasado por ningún tejido secretor, sino por la cápsula adiposa, la mucosa de la pelvis renal, etc. (32).



El cuadro cambia cuando la concentración de PAH del plasma aumenta mucho. La capacidad de transporte de PAH de las células tubulares está entonces saturada, y la proporción de PAH filtrada en los glomérulos con respecto a la secretada en los túbulos se hace cada vez mayor a medida que aumentan las concentraciones plasmáticas (véase también la fig. 2). Es curioso que después de administrar una de las restantes sustancias mencionadas (Diodrast, penicilina, etc.) disminuya la proporción de PAH secretado. Ambas sustancias son eliminadas en virtud del mismo mecanismo de transporte, cuya capacidad limitada ponen a contribución. Por ello se habla de una «inhibición por competencia» en lo que respecta a la eliminación de estas sustancias, todas ellas exógenas. Se desconoce la importancia fisiológica del sistema de eliminación.

La depuración de PAH o de Diodrast es muy empleada para determinar el flujo renal de plasma y, teniendo en cuenta el valor hematócrito, también el flujo sanguíneo por el riñón. Como quiera que en condiciones fisiológicas y a concentraciones plasmáticas bajas se elimina el 90% del PAH que llega al riñón, la depuración de esta sustancia arroja un valor en ml./min. que corresponde al 90% de todo el plasma que fluye por la víscera. Este valor se califica de flujo plasmático

renal efectivo (FPRE) porque indica la cantidad de plasma que entra en contacto con las células de los túbulos. El valor normal en el ser humano es de unos 650 ml./min. La relación depuración de inulina/depuración de PAH indica la fracción de filtración (FF), y es la parte del FPRE que ha sido filtrada.

En condiciones anormales, como anemia acentuada, hipervolemia y muchos estados patológicos del propio riñón, disminuye en cambio la extracción de PAH. Por ello no es posible, precisamente cuando sería más necesario en clínica, deducir conclusiones sobre el flujo total de plasma o de sangre por el riñón partiendo de la simple depuración de PAH. Ello sólo es posible cuando se conoce la extracción porcentual de PAH (E_{PAH}). Esta puede determinarse obteniendo sangre mediante una sonda situada en la vena renal y midiendo en ella la concentración de PAH.

La extracción porcentual se calcula con arreglo a la igualdad

$$E = \frac{A - V}{V} \quad (4)$$

en la que A y V son las concentraciones arterial y venosa. El flujo total de plasma por el riñón (FPR) es entonces

$$FPR = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} \quad (5)$$

El flujo de sangre por el riñón (FSR) se obtiene, previa determinación del valor hematócrito, como sigue:

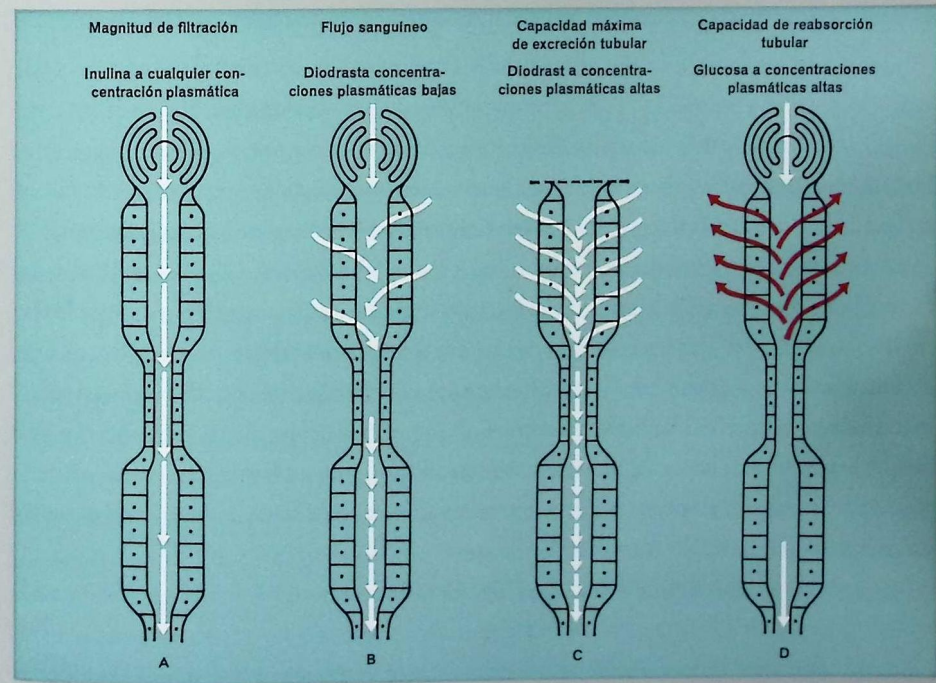
$$FSR = \frac{FPR}{1,00 - \text{valor hematócrito}} \tag{6}$$

De esta manera el flujo sanguíneo no se mide ya por procedimientos indirectos de depuración, sino empleando el principio de Fick. Cuando la cantidad de orina es suficiente para evitar los errores debidos a la recogida, la determinación da valores exactos. Es fácil llevarla a cabo en el animal de ensayo. También en el hombre es posible el cateterismo de la vena renal a partir de una vena cubital, si bien la indicación para un procedimiento tan aparatoso sólo se da en casos muy raros (33).

b) La secreción activa de iones, en la que existe una limitación por gradientes de concentración. Mediante un trabajo químico se secretan en la porción distal del túbulo iones de potasio y de hidrógeno que pasan a la orina, donde son intercambiados con iones de sodio. Estos procesos son estudiados en el capítulo 2, pág. 38, en relación con la regulación del equilibrio acidobásico por el riñón.

c) El tercer tipo de secreción es un proceso pasivo. Como ejemplo cabe citar la excreción de amoníaco en una orina ácida según el gradiente de iones hidrógeno.

Fig. 5. Representación esquemática de cuatro posibles mecanismos de excreción en el riñón. Para más detalles, véase el texto. (Según H. W. Smith: Principales of Renal Physiology. Nueva York 1956, pág. 74).



El amoníaco se forma en el riñón por la desaminación oxidativa de aminoácidos (34) y luego se difunde en la orina ácida, donde se une con un ion de hidrógeno para dar lugar al radical amonio (35). A diferencia de lo que sucede con el amoníaco, los túbulos son impermeables para el amonio, que se elimina con la orina.

Por último, la figura 5 ilustra una vez más cuatro procesos de gran importancia en los estudios de depuración: A. La medición del filtrado glomerular con inulina, que es filtrada pero no reabsorbida ni secretada (fórmula 1). B. La medición del flujo plasmático con Diodrast, que se elimina en un 90% a concentraciones bajas (fórmula 1). C. La determinación de la Tm para el Diodrast en condiciones de saturación de la capacidad de transporte tubular mediante concentraciones plasmáticas elevadas de Diodrast (fórmula 3). D. Obtención de la Tm de glucosa cuando se rebasa la capacidad de reabsorción de los túbulos para la glucosa mediante concentraciones plasmáticas elevadas y comienza su aparición en la orina (fórmula 2).

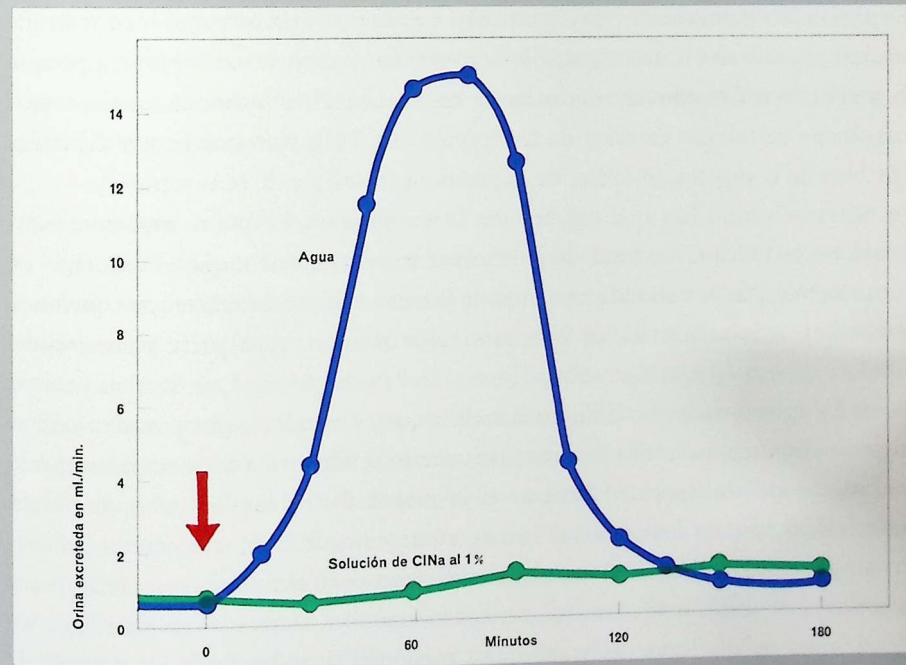
2. *Funciones reguladoras del riñón*

Regulación del metabolismo hídrico y electrolítico

De veinte a treinta minutos después de la ingestión de un litro de agua se inicia una diuresis hídrica que alcanza su máximo al cabo de una a dos horas. La densidad de la orina disminuye hasta 1001. En el transcurso de tres a cuatro horas es eliminada de nuevo la cantidad de agua ingerida. Si en lugar de agua se bebe un litro de solución de cloruro sódico al 1%, no se produce una diuresis manifiesta. En la fig. 6 puede verse gráficamente el resultado de tal ensayo.

Ya en el capítulo 1, pág. 22, hemos expuesto el concepto de la diuresis hídrica y la acción del principio antidiurético del lóbulo posterior de la hipófisis sobre la reabsorción de agua en la parte distal del túbulo. La diuresis puramente hídrica sólo puede darse cuando falta la vasopresina en la sangre. ¿A qué se debe la diferencia de diuresis después de dar agua o solución de cloruro sódico al 1%? Este problema ha sido resuelto en gran medida por los trabajos de Verney (36), autor que en sus ensayos observó una limitación de la excreción de agua después de inyectar pequeños volúmenes de soluciones hipertónicas en la carótida. Dedujo

Fig. 6. Diuresis consecutiva a la ingestión (sujeto de ensayo sano) de un litro de agua o bien de un litro de una solución de CNa al 1%. Al cabo de 180 minutos se había eliminado el 92% del agua ingerida. (Según H. W. Smith: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. Nueva York 1951, pág. 303).



de ello que la actividad del lóbulo posterior de la hipófisis es regulada por osmoreceptores existentes en el territorio de la carótida interna. El estímulo adecuado para la excreción de vasopresina es un aumento de la presión osmótica en la sangre que lleva consigo un ahorro de agua por el riñón. La disminución de la presión osmótica inhibe la secreción de vasopresina, de lo que resulta una diuresis hídrica que no cesa sino cuando la presión osmótica de la sangre vuelve a ser normal. Después de la ingestión de un litro de agua, la presión disminuye en el 1,5-2,75% (37). En cambio, la ingestión de solución isotónica de cloruro sódico no la modifica, o sea, que no hay acción sobre la hipófisis y por lo tanto no hay diuresis hídrica.

En tanto que la vasopresina regula el metabolismo hídrico, el equilibrio sódico es influido por ciertas hormonas de la corteza suprarrenal. Cuando faltan estas hormonas, como sucede por ejemplo en la enfermedad de Addison, se produce una pérdida considerable de sodio por los riñones acompañada de un equivalente osmótico de agua (38). Las acciones de las hormonas corticosuprarrenales sobre el metabolismo del agua y de los electrolitos son complejas y no siempre fácilmente apreciables. Entre las hormonas conservadoras de sodio más importantes

se cuentan la aldosterona y otros esteroides íntimamente emparentados con ella. La aldosterona determina una retención de sodio, en lugar del cual se elimina potasio en mayor cantidad. Su secreción no es regulada por la hormona córticosuprarrenotropa del lóbulo anterior de la hipófisis (ACTH), sino que parece depender más bien de la ingesta de sodio, de la presión osmótica y de la vasopresina.

En último término hay que señalar una forma de diuresis que se distingue netamente de la hídrica. Se trata de la diuresis osmótica, en la que el aumento de excreción de agua se debe a la presencia en la orina tubular de sustancias que no se reabsorben. Estas sustancias fijan agua por ósmosis en la parte proximal del túbulo y limitan así la reabsorción, de otro modo «obligatoria», de las siete octavas partes del agua filtrada. En la diabetes mellitus, por ejemplo, la glucosa se convierte en una sustancia osmótica de este tipo cuando se filtra en mayor cantidad que la que puede ser reabsorbida. Actúan en la misma forma los llamados diuréticos «osmóticos», como la manita o el sulfato sódico. Por último, también los diuréticos empleados en clínica determinan una diuresis osmótica inhibiendo la reabsorción activa de sodio y de cloro (diuréticos mercuriales, derivados de xantina) o de bicarbonato (inhibidores de la anhidrasa carbónica) y reduciendo así también la

reabsorción de agua en la parte proximal del túbulo. El volumen de orina eliminado es entonces importante, pero, a diferencia de lo que sucede en la diuresis hídrica, contiene gran abundancia de sustancias disueltas. Su peso específico se aproxima al del filtrado glomerular, o sea, 1010.

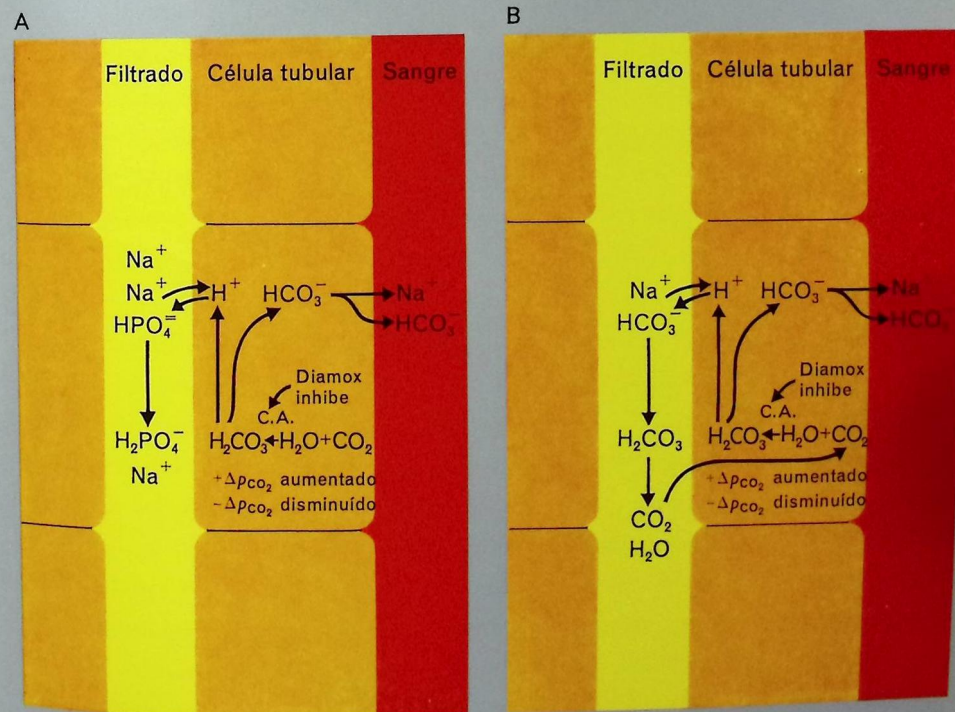
Mantenimiento del equilibrio acidobásico

La regulación de la concentración de hidrogeniones ocupa un puesto especial en el metabolismo de los electrolitos. A pesar de que los procesos metabólicos originan continuamente cantidades considerables de ácidos, el pH de la sangre se mantiene constantemente en los alrededores de 7,4. Cuantitativamente el producto metabólico más importante de este grupo es el ácido carbónico, del que se exhalan diariamente unos 280 litros. Se forman además ácidos fijos, como el sulfúrico y el fosfórico, el láctico y el β -oxibutírico. Normalmente las cantidades de ácidos fijos que se forman cada día rebasan en 50-100 mval. la capacidad tampón de las valencias alcalinas aportadas por la alimentación. La neutralización es efectuada primero por las sustancias tampón existentes en el organismo. Ahora bien, los ácidos no pueden ser eliminados en esta forma neutralizada, pues en tal caso no tardarían en

agotarse todas las reservas de sustancias tampón. Aquí es donde interviene la función decisiva del riñón para el mantenimiento del equilibrio acidobásico. Dicha función consiste en la excreción de los radicales ácidos fijos conservando al mismo tiempo las reservas alcalinas del organismo. Los mecanismos en virtud de los cuales el riñón cumple esta misión han sido especialmente esclarecidos gracias a los trabajos de Pitts y sus colaboradores (35, 39-41).

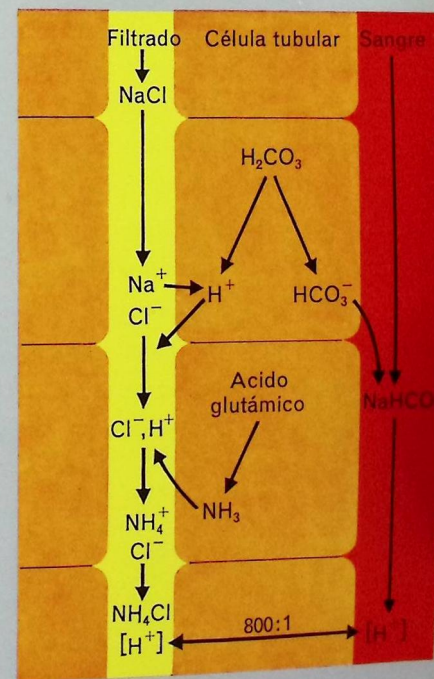
El primer mecanismo es la excreción de hidrogeniones por la orina. Dado que se excretan más hidrogeniones que los que se filtran, tiene que haber en los túbulos renales una secreción adicional. La relación más elevada de concentración de hidrogeniones a que puede llegarse entre el plasma y la orina es la de 1:1000, con un pH urinario de 4,4 en estas condiciones. La secreción de hidrogeniones se efectúa por intercambio con iones de sodio. De esta manera se ahorran a la reserva alcalina del organismo cantidades equivalentes de sodio.

A pesar de un pH urinario máximo de 4,4, la excreción de ácidos sería insuficiente si no existieran en la orina sustancias tampón. En efecto, la orina puede contener grandes cantidades de sustancias de este tipo, por ejemplo el PO_4HNa_2 , que en virtud del intercambio de Na con H se convierte en $\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}$. De esta manera



pueden excretarse cantidades considerables de ácido (hasta 0,5 mval./min.) sin que el pH de la orina exceda de 4,4. Los iones hidrógeno secretados proceden principalmente del ácido carbónico formado en las células de los túbulos a partir del CO_2 y del agua. La hidratación del CO_2 es activada por la anhidrasa carbónica, fermento que se encuentra en abundancia en las células renales. Cuando el fermento es bloqueado por inhibidores de la anhidrasa carbónica, no se dispone de una cantidad suficiente de iones H^+ , y la orina se torna alcalina. En la fig. 7 A están representadas las reacciones que conducen a la excreción de ácidos valorables. Con el mecanismo descrito de excreción de ácidos se hallan íntimamente vinculados los procesos en virtud de los cuales se reabsorbe el bicarbonato en el riñón. Normalmente más del 99% del bicarbonato filtrado vuelve al organismo, y sólo cuando las concentraciones plasmáticas de bicarbonato rebasan las cifras de 24-28 mval./l. aparece en cantidades importantes en la orina. En la fig. 7 B están representados los procesos químicos que tienen lugar en la reabsorción del bicarbonato. También aquí se intercambia un ion de sodio por un hidrogenión. En la orina de los túbulos se produce así ácido carbónico, que se disocia en CO_2 y en agua. El CO_2 difunde por las células de los túbulos y pasa de nuevo a la circulación

Fig. 8. Representación esquemática de los procesos de la excreción de amonio por el riñón. (Según R. F. Pitts: Fed. Proc. [EE. UU.] 7, 418, 1948).



(42). Lo mismo que para la excreción de ácidos valorables, los hidrogeniones secretados proceden del ácido carbónico. Así pues, los inhibidores de la anhidrasa carbónica interrumpen también en este caso el trasiego de iones H. El bicarbonato no puede ser ya reabsorbido, y aparece por lo mismo en la orina vesical.

El tercer medio para desprenderse de ácidos y conservar las bases es la excreción de iones amonio. El amoníaco, que nace en las propias células de los túbulos (capítulo 1, pág. 30) se difunde en la orina tubular, donde, como puede verse en la fig. 8, reacciona con un ion H y se elimina en forma de amonio.

Este proceso reduce la concentración de hidrogeniones en la orina, lo que hace posible una secreción ulterior de dichos iones. La capacidad del riñón de formar amoníaco aumenta lentamente en el curso de una acidosis y tarda algunos días en alcanzar su grado máximo.

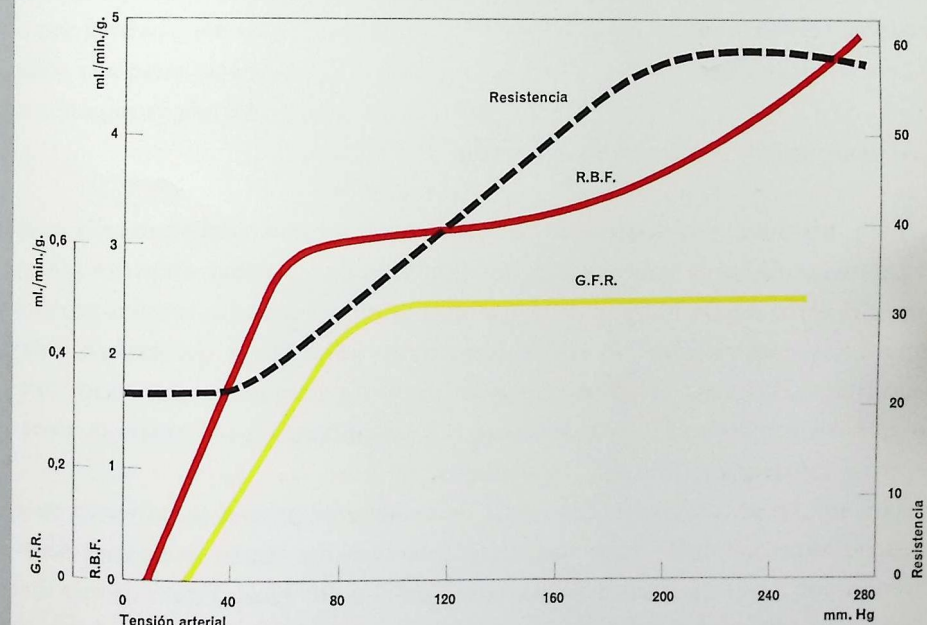
3. Irrigación sanguínea y consumo de oxígeno del riñón

Considerando su peso, el riñón es el órgano de más intensa irrigación sanguínea del cuerpo. Cada minuto fluyen por ambos riñones, que juntos pesan 300 g., 1,2 l. de sangre, es decir, la cuarta parte aproximadamente del volumen-minuto del corazón. Este último, cuyo peso es igual al de ambos riñones, sólo es recorrido por unos 250 ml. de sangre por minuto. Por lo mismo los riñones tienen gran importancia cuando en casos de urgencia se trata de mantener la circulación. Así por ejemplo, después de pérdidas considerables de sangre o de traumatismos musculares graves, la irrigación del riñón experimenta una limitación marcada (43, 44). La adrenalina aumenta la resistencia de los vasos renales y reduce la irrigación de la viscera (45). El filtrado glomerular varía menos que la irrigación sanguínea. En caso de oscilaciones poco importantes de la tensión arterial, la irrigación del riñón se comporta de una manera que se califica de autorregulación. Por tal hay que entender el hecho de que entre la tensión arterial y el grado de irrigación sanguínea del riñón, dentro de ciertos límites, no exista una relación lineal (46). Estas condiciones pueden verse en la fig. 9.

Fig. 9. Autorregulación del riñón. RBF: Flujo sanguíneo renal; GFR: capacidad de filtración glomerular (= depuración de inulina). (Según E. E. Selkurt: Klin. Wschr. [Alem.] 33, 359, 1955).

La irrigación del riñón se mantiene relativamente constante a una tensión arterial entre 70 y 180 mm. Hg. Lo mismo cabe decir del filtrado glomerular. No se conocen con detalle los mecanismos de la autorregulación de la corriente sanguínea, aunque probablemente tienen su origen en el propio riñón, pues la capacidad autorreguladora se conserva incluso en las vísceras denervadas o aisladas. La importancia fisiológica de esta autorregulación del flujo sanguíneo renal no debe ser sobreestimada. En otros órganos, como el corazón o el cerebro, se comprueban procesos de regulación análogos. En el caso del riñón pueden ser alterados en cualquier momento por la fiebre, el trabajo físico o la excitación psíquica.

El consumo de oxígeno de los riñones es en el hombre de 6 ml. aproximadamente por cada 100 g. de tejido renal y por minuto. En este aspecto la víscera renal sólo es superada por el corazón, que consume unos 10 ml. de oxígeno por cada 100 g. y por minuto. Digamos de paso que una parte de la energía que los riñones gastan en la formación de orina es suministrada por el corazón, y es precisamente la parte necesaria para la compresión del filtrado glomerular. A causa de la enorme irrigación sanguínea del riñón, la diferencia de concentración de oxígeno entre arterias y venas es aquí muy pequeña, o sea, que la sangre venosa está poco expoliada. El



consumo de oxígeno del riñón es independiente en gran medida de la magnitud de su irrigación sanguínea (47).

4. Sistema nervioso autónomo del riñón

Las fibras nerviosas autónomas que inervan el riñón proceden del plexo celíaco, de los nervios espláncnicos y de los ganglios lumbares de la cadena simpática (48), y forman el plexo renal a lo largo de la arteria. El estímulo de estos nervios provoca siempre vasoconstricción. No se ha demostrado hasta ahora que existan fibras vasodilatadoras. La actividad secretora del riñón no se modifica por acción nerviosa, e incluso en los riñones denervados o transplantados se conservan plenamente las funciones secretoras y reguladoras.

Hasta ahora no se ha logrado demostrar de manera inequívoca la existencia en el riñón de fibras nerviosas sensitivas, pero forzosamente tienen que existir fibras aferentes por las que se transmite la sensación del dolor renal. Fibras de este tipo deben intervenir también en la vasoconstricción refleja, que se observa a veces en

caso de dolor renal y que puede llevar hasta la anuria. Probablemente proceden de la pelvis renal y del uréter. Los nervios del plexo renal inervan también el hilio del riñón y la parte proximal del uréter, cuyos segmentos más bajos son inervados en cambio por el plexo espermático y por el plexo hipogástrico.

5. Bibliografía

1. *Bowman, W.*: Philos. Transact. Roy. Soc. Londres 1, 57, 1842.
2. *Ludwig, C.*: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Segunda edición. Leipzig/Heidelberg 1856.
3. *Heidenhain, R.*: Pflügers Arch. Physiol. (Alem.) 9, 1, 1874.
4. *Cushny, A. R.*: The Secretion of the Urine. Segunda edición. Londres 1926.
5. *Wearn, J. T.*, y *A. N. Richards*: Amer. J. Physiol. 71, 209, 1924.
6. *Richards, A. N.*: Urine Formation in the Amphibian Kidney. Harvey Lect. 93, 1934/45.
7. *Walker, A. M.*, y *J. Oliver*: Amer. J. Physiol. 134, 562, 1941.
8. *Winton, F. R.*: J. Physiol. (G.B.) 73, 151, 1931.
9. *Smith, H. W.*, *H. Chasis*, *W. Goldring* y *H. A. Ranges*: J. Clin. Invest. (EE.UU.) 19, 751, 1940.
10. *Vintrup, B.*: Amer. J. Anat. 41, 123, 1928.

11. *Hall, B. V.*: Studies of Normal Glomerular Structure by Electron Microscopy. En: Proc. 5th Ann. Conf. Nephrotic Syndrome, Philadelphia, Nov. de 1953, National Nephrosis Foundation, Nueva York 1954, pág. 1.
12. *Pappenheimer, J. R.*: Klin. Wschr. (Alem.) 33, 362, 1955.
13. *Smith, H. W.*: Principles of Renal Physiology. Nueva York 1956, pág. 30.
14. *Rebberg, P. B.*: Biochem. J. (G.B.) 20, 447, 1926.
15. *Möller, E.*, *J. F. McIntosh* y *D. D. Van Slyke*: J. Clin. Invest. (EE.UU.) 6, 427, 1929.
16. *Smith, H. W.*: The Kidney: Structure and Function in Health and Disease. Nueva York 1951, pág. 231.
17. *Shannon, J. A.*, *N. Jolliffe* y *H. W. Smith*: Amer. J. Physiol. 102, 534, 1932.
18. *Smith, H. W.*: Principles of Renal Physiology. Nueva York 1956, pág. 25.
19. *Wirz, H.*: En: Patholog. Physiologie und Klinik der Nierenkrankheiten. Tercer Symposium de Friburgo. Berlín/Gotinga/Heidelberg 1955, pág. 4.
20. *Frey, J.*: Klin. Wschr. (Alem.) 36, 11, 1958.
21. *Gayer, J.*: Klin. Wschr. (Alem.) 35, 568, 1957.
22. *Gayer, J.*, y *J. Kramer*: Klin. Wschr. (Alem.) 35, 627, 1957.



23. Harth, O., W. Kreienberg y J. Lutz: Klin. Wschr. (Alem.) 36, 1021, 1958.
24. Kramer, K.: Klin. Wschr. (Alem.) 37, 109, 1959.
25. Pitts, R. F.: Klin. Wschr. (Alem.) 33, 365, 1955.
26. Shannon, J. A., y S. Fisher: Amer. J. Physiol. 122, 765, 1938.
27. Lotspeich, W. D.: Amer. J. Physiol. 151, 311, 1947.
28. Smith, H. W.: The Kidney: Structure and Function in Health and Disease. Nueva York 1951, pág. 295.
29. Wirz, H., B. Hargitay y W. Kubn: Helvet. physiol. pharmacol. acta 9, 196, 1951.
30. Mudge, G. H., J. Foulks y A. Gilman: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (EE.UU.) 67, 545, 1948.
31. Shannon, J. A.: Amer. J. Physiol. 122, 782, 1938.
32. Smith, H. W.: Principles of Renal Physiology. Nueva York 1956, pág. 58.
33. Sarre, H.: Nierenkrankheiten. Physiologie, Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Stuttgart 1958, pág. 113.
34. Van Slyke, D. D., R. A. Phillips, P. B. Hamilton, R. M. Archibald, P. H. Fitcher y A. Hiller: J. Biol. Chem. (EE.UU.) 150, 481, 1943.

35. Pitts, R. F.: Fed. Proc. (EE.UU.) 7, 418, 1948.
36. Verney, E. B.: Proc. Roy. Soc., Biol. Sc. (G.B.) 135, 25, 1947.
37. Baldes, E. J., y F. H. Smirk: J. Physiol. (G.B.) 82, 62, 1934.
38. Smith, H. W.: Principles of Renal Physiology. Nueva York 1956, pág. 129.
39. Pitts, R. F., y R. S. Alexander: Amer. J. Physiol. 144, 239, 1945.
40. Pitts, R. F., W. D. Lotspeich, W. A. Schiess y J. L. Ayer: J. Clin. Invest. (EE.UU.) 27, 48, 1948.
41. Pitts, R. F.: Amer. J. Med. 9, 356, 1950.
42. Brazeau, P., y A. Gilman: Amer. J. Physiol. 175, 33, 1953.
43. Lauson, H. D., St. E. Bradley y A. Cournand: J. Clin. Invest. (EE.UU.) 23, 381, 1944.
44. Selkurt, E. E.: Amer. J. Physiol. 145, 699, 1946.
45. Richards, A. N., y O. H. Plant: Amer. J. Physiol. 59, 184, 1922.
46. Selkurt, E. E.: Klin. Wschr. (Alem.) 33, 359, 1955.
47. Grupp, C., K. Hierholzer, H.-D. Söling y S. Janssen: Pflügers Arch. Physiol. (Alem.) 267, 401, 1958.
48. Gruber, Ch. M.: Physiol. Rev. (EE.UU.) 13, 497, 1933.

[illegible]

Próxima monog

Métodos de diagn
por el Dozent I
Clínica médica
(Jefe: Prof. H. :

LIBRA

Métodos de diagnóstico
por el Dozent I
Clínica médica (Jefe: Prof. H. I)

Métodos de diagnóstico
por el Dozent I
Clínica médica (Jefe: Prof. H. I)

Universidad de Valparaíso
Chile



00079164