

Contribución al estudio de la secreción renal de la creatinina (*)

POR

JUAN CUATRECASAS

“Un phénomène complexe comme la sécrétion rénale allait-il se prêter à une analyse quantitative?”

(*Ambard*)

Es de importancia cada día más creciente el estudio de la eliminación de la creatinina. Conocida desde mucho tiempo su presencia en la orina, parecía no tener más que un relativo interés teórico, habiéndose estudiado muy poco la eliminación de creatinina en los diversos estados patológicos. Actualmente, se ha intentado introducir la dosificación de la creatinina sanguínea en la práctica clínica corriente, y se quiere hallar en ella un medio semiológico poderoso para los casos de insuficiencia renal.

No nos es dable en ningún caso separar la clínica de la fisiología, pues una y otra son una sola ciencia. Un problema de fisiopatología renal no puede resolverse considerándolo parcialmente bajo un aspecto clínico de observación poco menos que empírica. Así, los análisis aislados de creatinina en la orina no pueden dar mucha luz sobre el mecanismo de su eliminación, como tampoco bastan para resolver el problema las observaciones de numerosas cifras de creatinemia en individuos normales y en nefríticos.

(*) Trabajo realizado en su parte clínica en la Clínica médica del Dr. Esquerdo (Hospital de la Santa Cruz de Barcelona) y premiado por la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona (Premio Garí, de 1925).

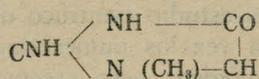
Es verdad que para el estudio científico de un vasto problema no pueden abarcarse de una vez los numerosísimos factores, que integran todo fenómeno biológico; pero creemos que el conocimiento de su parte integral representada por la base fisiopatológica en que se resumen los esenciales factores de una función orgánica, debe preceder al análisis de los datos parciales, cuya observación resulta entonces mucho más fecunda sobre el conocimiento del mecanismo íntimo del fenómeno elemental.

Los trabajos que constituyen la bibliografía actual acerca el interesante tema del metabolismo de la creatinina, no pueden todavía armonizarse en un criterio central que resuma y complete los resultados parciales de los investigadores; unos, estudian las variaciones de la creatinina en la orina según la edad y otras circunstancias; otros investigan la influencia del trabajo muscular sobre la eliminación de la creatinina; quienes estudian simplemente cuál es la cifra de creatininemia en las nefritis, o bien determinan la proporción relativa de esta substancia entre el plasma y los glóbulos de la sangre; otros observan el aumento de creatinina en trastornos de la nutrición; tal amalgama de orientaciones impide una razonada interpretación del mecanismo de formación y eliminación de la creatinina.

Para conocer la relación de la creatinina urinaria y sanguínea con el estado de función renal debemos comenzar por el estudio del mecanismo de eliminación de la creatinina. La comparación de las cifras plasmática y urinaria siguiendo la vía que ha utilizado Ambard para la urea y otras substancias, constituye, a nuestro entender, el mejor medio de llegar al conocimiento exacto de la ley de eliminación renal de la substancia que nos ocupa, y por consiguiente, de sus perturbaciones en los casos de alteración renal. En este sentido hemos orientado nuestras investigaciones; antes de pasar a su exposición haremos un recuerdo rápido de los datos indispensables para emprender dicho estudio, analizando los diversos métodos de dosificación de la creatinina, los resultados de su medición en la orina y en la sangre, la génesis probable de la misma en el organismo, y finalmente entraremos en el estudio de la secreción de creatinina por el riñón.

LA CREATININA

La creatinina es el anhídrido interno de la creatina, es decir, de la metilguanidina acética; su fórmula química es, por tanto, la siguiente:



Se halla en la orina, en la sangre y otros líquidos del organismo, de donde puede extraerse por el método de Maly o de Stillingfleet y Johnson. Forma cristales incoloros, brillantes, de sabor alcalino. Es un cuerpo de función básica, y se combina con ciertos ácidos para formar sales bien cristalizadas. En solución acuosa débilmente alcalinizada se convierte lentamente en creatina por hidratación.

Algunas de sus propiedades químicas poseen cierto interés para el clínico. El hipobromito sódico produce el desprendimiento de su N, por oxidación, pudiendo ser una causa de error en la determinación de la urea mediante el procedimiento corriente. Da también la reacción de Legal, atribuída al grupo acético ($\text{CH}_3 \text{ --- } \text{CO} \text{ ---}$). Reduce los líquidos cupro-alcálinos, dificultando o enmascarando la reacción de Fehling, pero no ejerce ninguna acción reductora sobre el reactivo Nylander (bismuto).

Hanse hecho ya clásicas para caracterizar la creatinina dos reacciones fundamentales: la de Weil y la de Jaffé.

a) Añadiendo a una solución diluída de creatinina otra de nitrusiato sódico e inmediatamente algunas gotas de lejía de sosa débil, toma una coloración rojo rubí, que pasa rápidamente al amarillo. Si entonces se acidula con etanoico, se produce coloración verde y luego azul (Salkowski).

b) La reacción de Jaffé consiste en la coloración roja intensa que se obtiene añadiendo a una solución de creatinina otras de ácido pícrico y de sosa, produciéndose incluso en diluciones de 1×5000 de creatinina. El ácido acético hace virar esta coloración hacia el amarillo. Esta reacción la produce también la acetona, dando un precipitado rojo mucho menos intenso; es necesario siempre eliminar la acetona, de la orina antes de dosificar la creatinina.

PROCEDIMIENTOS DE DOSIFICACION DE LA CREATININA

1.º *Procedimiento de E. Salkowski, gravimétrico.* — Se funda en disolver la creatinina en alcohol absoluto o concentrado y tratar esta disolución por otra alcohólica de Cl_2Zn ; se separan cristales dobles de creatinina y cloruro de Zn, que se lavan y pesan, deduciendo de este peso la cantidad de creatinina, por el tanto por ciento que le corresponde en los cristales.

La orina se defeca previamente mediante la cal, que elimina sulfatos y fosfatos y se concentra luego hasta consistencia siruposa, en baño maría, de modo que quede el 10 por 100 de la orina primitivamente empleada (200 c. c.). Se completan luego los 100 cm. cúbicos con alcohol de 95°, dejando la mezcla en reposo unas 24 horas, pasado cuyo tiempo se filtra el líquido. Se recogen 80 cm. cúbicos del líquido filtrado (que corresponden a 160 cm. cúbicos de la orina empleada), que son adicionados de la solución zíncica citada, se agita el todo, se deja reposar y al cabo de 3 ó 4 días se filtra, se lava el precipitado con alcohol concentrado, se deseca a 100° y se pesa.

La fórmula $\frac{P. \times 0,6244 \times 100}{160}$ dará el % de creatinina, puesto

que 0,6244 es el valor que de ella tienen los cristales dobles con cloruro de Zn.

Como se puede fácilmente comprender, aunque exacto no es muy corriente servirse de este método, en la generalidad de dosificaciones de la creatinina, por el mayor cuidado que requieren las operaciones gravimétricas que aunque proporcionen más exactitud (que aquí no se busca su límite) son más engorrosas, y poco prácticas en clínica.

Y siendo así, que existen procedimientos volumétricos, cómodos, rápidos y suficientemente exactos para nuestros fines, de ellos pasamos a ocuparnos, advirtiendo que fijaremos especial atención en la modificación que en la técnica de Folin ha introducido Moreau, haciéndola sencilla y sumamente práctica.

2.º *Procedimientos colorimétricos.* — El procedimiento de Folin se funda en la reacción de Jaffé, comparando el intenso color rojo, de picraminato, resultante de la acción del trinitrofenol y la lejía diluída de NaOH sobre la creatinina, con una solución de dicromato potásico colorimétricamente valorada. Cuando se opera en la orina se mezclan 10 a 20 cm. cúbicos con el ácido pícrico al 1,2 % (15 cm. cúbicos) y la NaOH al 10 por 100 (5 cm. cúbicos) y se diluyen con agua destilada hasta 500 cm. cúbicos. Para operar con la sangre se procede siempre en forma parecida, teniendo cuidado de defecarla previamente con ácido tríclo-roacético y siendo innecesaria la dilución. Se utiliza generalmente el colorímetro de Duboscq, en uno de cuyos tubos se coloca la solución de dicromato y en el otro el problema. Se mueve el artificio adecuado para que cambiando la longitud de la columna líquida se iguale la intensidad de coloración en ambos tubos. Se lee el número de divisiones y se aplica la fórmula

$$X = T \frac{E}{E'}$$

en que T representa el título de la solución de dicromato y E el número de divisiones que la misma ocupaba; E' es el número de divisiones que ocupa la solución problema. Gottlieb y Stangassinger han demostrado que la comparación con la solución de dicromato sólo da resultados buenos entre las cifras de 4,2 y 14 milímetros del tubo colorimétrico, por cuya razón se hace preciso diluir el líquido en casos de excesiva concentración. También recomiendan usar como tipo una solución de creatinina químicamente pura.

MODIFICACION POR MOREAU Y DIAMANT

Consiste en servirse de un colorímetro adecuado a esta operación, de un creatinímetro.

Hallándose las partes de éste graduadas de manera que se introducen en el aparato las soluciones directamente, hasta el punto de enrase que para cada reactivo está señalado, y estando graduado de manera que da directamente el tanto por mil de creatinina sin necesidad de cálculo alguno, excusado es decir que en la práctica resulta excelente.

Dos tubos de fondo plano y perfectamente cilíndricos, constituyen el aparato: uno de ellos, destinado a recibir la solución de dicromato, está graduado en divisiones que dan directamente el valor que por el espesor de la capa líquida inferior le corresponde en *creatinina*; el segundo tubo tiene tres señales, que corresponden al volumen de sangre u orina previamente defecada, de S a R al volumen de reactivo pícrico y de R a Na la solución de NaOH. Cuando es preciso diluir hay que utilizar una señal que está entre S y R. Las cantidades en el tubo testigo, con dicromato, están expresadas en miligramos por 1000 de sangre. Cada división corresponde a 4 miligramos de creatinina y la graduación llega hasta 100.

Para operar hacen falta las siguientes soluciones:

- 1.º Acido tricloroacético en solución acuosa al 20 por 100.
- 2.º Solución saturada de trinitrofenol al 12,5 por 1000.
- 3.º Una solución de lejía de sosa al 20 por 100; y
- 4.º Solución de dicromato de K al 49,08 por 1000.

Se empieza la operación defecando la sangre total, de la que se emplean 10 cm. cúbicos que se mezclan con 10 cm. cúbicos de so-

lución de ácido tricloroacético y con pedacitos de varilla de cristal, todo lo cual se agita vivamente en un matraz y se filtra.

Se echa en el segundo tubo sangre defecada hasta S, el ácido pícrico hasta R y la solución alcalina hasta Na. Se mezcla invirtiendo el tubo suavemente; al cabo de 15 minutos de contacto aparece la coloración de amarillo-anaranjado o amarillo-rojo, según la cantidad de creatinina y se puede dar por completada la reacción. Entre tanto se ha vertido en el otro tubo agua hasta una primera línea de enrase, sobre la cual se echa gota a gota la solución de dicromato, hasta obtener identidad de coloración con el otro tubo; la coloración se observa bien acercando los dos tubos puestos sobre fondo blanco y con buena luz y mirando en el sentido del eje.

La división correspondiente al nivel inferior del menisco de la solución de dicromato señala directamente en miligramos por mil, como hemos dicho, la cantidad de creatinina contenida en el tubo problema.

Para la sangre cuya cantidad de creatinina exceda de 100 mg., se diluye a la mitad con agua destilada la solución final del problema en el primer tubo; para ello nos servimos de una línea que figura en el tubo entre R y S. Después se multiplica por dos el valor hallado en el tubo de comparación, operando de análoga manera que en el caso corriente.

LA CREATININA EN LA ORINA

La creatinina se encuentra en la orina normal juntamente con una pequeñísima cantidad de creatina. Es en pequeña parte de origen exógeno, procedente de la creatinina y de la transformación de la creatina ingeridas en la alimentación. Sin embargo, teniendo en cuenta la variabilidad de la composición de la orina, es de las sustancias más constantes entre los componentes urinarios, y parece que la dieta y el ejercicio no tienen influencia sobre su eliminación (Halliburton). Asimismo es independiente del nitrógeno total de la orina, aunque varía algo por la ingestión de carne o extractos de carne, que contienen creatinina. La mayor proporción de esta sustancia contenida en la orina es de procedencia endógena, resultante de la desasimilación de los tejidos, según repiten invariablemente todos los autores en este clásico y hasta hace poco estacionario capítulo de la creatinina urinaria, desde donde apenas si se vislumbraba la obscuridad que reina en el conocimiento del verdadero mecanismo de su origen y de su eliminación.

El estudio aislado de la creatinina en la orina conduce a escasos datos, podríamos decir empíricos, de los cuales no se han obtenido grandes enseñanzas teóricas ni prácticas. Se han notado ciertas diferencias según la edad: en el recién nacido no existe creatinina en la orina, en el niño solamente trazas revelables; en el viejo la cantidad es manifiestamente mayor que en el adulto. Según Scaffidi, el máximo se alcanza por la mañana y el mínimo de eliminación durante la noche. Pero todos estos hechos son inseparables del estudio del metabolismo íntimo de la creatinina y volveremos a insistir a propósito de este asunto.

Existe cierta discrepancia entre la cifra citada por los diversos autores. Lambling da la cifra de 1,5 a 2 gramos de creatinina para la orina total de las 24 horas, y según Sahli, esta cantidad oscilaría alrededor de 1 gramo. Carracido señala como término medio normal la cifra de 0,80 gramos por litro de orina y Gerard la hace oscilar entre 0,50 y 1,60 gramos por 1000. Nosotros hemos hallado una relativa constancia en las cifras de concentración de la creatinina en la orina de los casos estudiados, conteniendo la mayor parte de 50 a 60 centigramos por 1000 de creatinina. El término medio de nuestras 22 observaciones es de 0,62 por 1000. La cifra más baja es la de 0,40 por 100 en un enfermo de bronquiectasia, y la más elevada, de 1 gramo y dos de 0,76 gramos por litro, corresponden a enfermos respectivamente de cirrosis de Lænnec, a una gran hepatomegalia tuberculosa, y a otro tuberculoso pulmonar con ligera hepatitis. Cabría preguntarse si las lesiones hepáticas tendrían una influencia sobre la proporción de la creatinina eliminada. El escaso número de estas observaciones no nos permite generalizar, pero el estudio más profundo de estos mismos casos podrá orientarnos en la complejidad del mecanismo de formación y eliminación de la creatinina.

La creatinina se encuentra, además de la orina, en diversos líquidos orgánicos, como los derrames serosos de la pleura, peritoneo, vaginal y en estos líquidos, en proporción idéntica a la del plasma sanguíneo. Cristol, Nikolitch y Bonkvala han demostrado la difusibilidad de la creatinina por los líquidos del organismo, comparable a la de la urea. Pero donde tiene primordial interés el estudio de la creatinina es en la sangre.

LA CREATININEMIA

Folin en 1913 utilizó su método de dosificación de la creatinina para la determinación de esta substancia en la sangre. Otros autores americanos se ocuparon sucesivamente del estudio de la creatinemia, tales como Meyers, Fine, Lough, Crudden y algunos otros. En 1918, la tesis de Marcelle Wahl resumió cuanto se había hecho sobre el asunto de la creatinina, aunque no concediendo la importancia debida al estudio de la creatinina sanguínea, que apenas menciona como hecho secundario. Feigt, Tchertkoff, d'Annees Dias, Cristol, Nikolitz, Jeanbrau, Nathan, Feinblat y Moreau han principalmente contribuido a enriquecer la bibliografía referente al asunto que nos ocupa. La simplificación de la técnica introducida por Moreau, dotándonos de un procedimiento colorimétrico rápido y exacto, marca un positivo progreso destinado a ensanchar el campo de las investigaciones, labor a nuestro entender previa a la difusión del método creatinimétrico de aplicación práctica a la clínica diaria, quizás todavía hoy algo prematura. M. Nathan concluye que la creatinemia normal es inferior a 25 mg. por 1000. Moreau halla normalmente una cantidad de creatinina en la sangre que oscila entre 15 a 20 mg.

Respecto a la repartición de la creatinina entre el plasma sanguíneo y los glóbulos, no hay un absoluto acuerdo; Wilson y Plass dicen que la riqueza en creatinina sería la misma en el plasma que en los glóbulos, opinión confirmada recientemente por Moreau, quien sostiene que se puede indistintamente utilizar para una dosificación clínica la sangre total o el suero. Meyers y Folin empleaban la sangre total y Tchertkoff hacía sus dosificaciones en el suero. Hunter y Campbell sostienen que los glóbulos son mucho más ricos en creatinina que el plasma sanguíneo. Las investigaciones de Jeanbrau y Cristol conducen al mismo resultado, hallando notablemente superior a la del plasma la proporción de creatinina contenida en los glóbulos. Teniendo en cuenta estas discordancias y además, que para el estudio del funcionalismo renal debe siempre tenerse presente la composición del plasma o del suero y no la de la sangre total, ya que es la concentración plasmática lo que gobierna la eliminación de las substancias por el riñón, nosotros hemos realizado las dosificaciones de creatinina por el método colorimétrico de Moreau sobre el suero sanguíneo.

El valor de la creatinemia no varía con el régimen alimenticio, siendo por lo tanto más constante que el de la azotemia ureica.

El interés clínico de la creatininemia estriba en la significación de las cifras elevadas. El aumento de la cantidad de la creatinina puede ser un índice importantísimo de cierto grado avanzado de insuficiencia renal. Meyers y Kilian admiten que el aumento de creatinina de la sangre puede obedecer a causas extrarrenales, tal como acontece con la hiperglucemia. Annes Dias refiere un caso de creatininemia fuerte en un diabético, sin azotemia ureica; y Guy Laroche ha observado retención de creatinina en la acidosis diabética. Sin embargo, se tiende a creer que la hipercreatininemia no se produce si el riñón funciona normalmente.

Se ha dicho que el poder de concentración del riñón para la creatinina era superior al de la urea, como éste lo es para el ácido úrico (Meyers, Lough y Kilian). Entonces, en un primer grado de insuficiencia renal, habría retención ureica y en las nefritis graves habría aumento de creatinina. Así la creatininemia tendría gran importancia pronóstica. Cristol, Nikolitch y Bonkivala han realizado una serie de medidas simultáneas de la creatinina del suero, de ácido úrico y de la constante ureosecretoria de Ambard. Estos dos últimos valores resultan siempre paralelos, según dichos autores, salvo raras excepciones de disociación, en las que el descenso de la constante representaría el esfuerzo secretor del riñón que lucha contra la uricemia. La creatinina sube solamente cuando la constante ureosecretoria afecta valores elevados, es decir, cuando está bien instalada la hiperazotemia ureica. Cuando la creatininemia es elevada, aunque la cifra de la urea sea inferior a lo normal, el pronóstico es grave. Moreau y Diamantt sostienen que la hipercreatininemia revela siempre una insuficiencia renal. La cifra de creatinina por encima de 25 mg. por 1000 es patológica, y hasta 40 mg. revela una nefritis grave; a partir de 40 mg., el pronóstico es muy grave, irremediable, y por encima de 50 mg. es ya fatal a breve plazo, que puede durar de algunas semanas a varios meses. Según Moreau, la dosificación de la creatinina en la sangre podría sustituir ventajosamente a la de la urea. Emerson escribe también que la creatininemia es el mejor criterio para juzgar el poder excretor del riñón.

Tales afirmaciones nos parecen excesivamente atrevidas, y desde luego prematuras. Nathan se muestra más prudente y espera que entre en la práctica corriente para poderla juzgar en mayor escala.

Es evidente que todas estas observaciones simples de mediciones de creatinina en la sangre no pueden resolver por completo nuestro problema. La creatinina sanguínea representa un estado de concentración de equilibrio entre la creatinina que se engendra en el or-

ganismo y la que se destruye y elimina. ¿De dónde procede la creatinina sanguínea? ¿Cómo y dónde se forma? ¿Cuáles son sus mecanismos reguladores? El aumento de la creatinina, ¿es siempre debido a un defecto de su eliminación? Tales son diversos aspectos del mismo complejo problema. Pero en último término se reducen a dos: a) el metabolismo de la creatinina y su significación en el organismo; y b) la secreción renal de la creatinina. Ambos aspectos están bastante íntimamente ligados. Para nosotros, bajo el punto de vista de la secreción renal, es el segundo que debe ocuparnos preferentemente; es el estudio profundo de las leyes que presiden a la eliminación de la creatinina por el riñón, que debe conducir al conocimiento de la verdadera significación de la creatininemia en las nefritis. Intentaremos aportar nuestro "grano de arena" a la edificación de este capítulo de fisiopatología renal, pero antes debemos procurarnos una suscita visión de conjunto sobre la génesis y el destino de la creatinina.

METABOLISMO DE LA CREATININA

La creatinina procede probablemente de la deshidratación de la creatina del organismo, de la cual es un anhídrido interno. Las relaciones entre ambas sustancias son todavía algo obscuras. La creatinina existe principalmente en los músculos y procede de la desintegración de los albuminoides y probablemente de los cuerpos purínicos. Si se inyecta subcutáneamente creatina, es eliminada en forma de creatinina; debemos, pues, admitir la realidad de dicha transformación en el organismo.

Las antiguas investigaciones de Gerard parecían demostrar que la conversión de la creatina en creatinina se realizaba en el parénquima renal por virtud de una zimasa elaborada por el riñón. Carracido cree que la mayor parte de la creatina es transformada en urea, y que una pequeña parte que no puede hidrolizarse en la sangre se deshidrata en las células renales por una acción cimásica, convirtiéndose en creatinina. Es posible exista cierta relación entre la génesis de la urea y de la creatinina: en algunas observaciones nuestras hemos hallado cifras muy bajas de la urea sanguínea coincidentes con la creatinina elevada en enfermos hepáticos. En una cirrosis de Lænnec en que la urea sanguínea era de 14 centigramos, la creatininemia era de 50 miligramos y la creatinina de la orina de 1 gramo por 1000. En otro caso de hepatomegalia tuberculosa la

urea sanguínea era de 8'5 centigramos y la creatina de 36 mg. en la sangre y 76 cg. en la orina (observaciones 7 y 4).

La hipótesis de Gerard es actualmente inadmisibile, al menos como exclusiva. La creatinina existe preformada en la sangre y el riñón debe eliminarla, de modo que su papel en la formación debe ser secundario. En experiencia de circulación artificial, Gottlieb y Stangassinger demostraron que el hígado es un órgano productor (y al propio tiempo destructor) de creatinina, estando en relación con el metabolismo de los hidratos de carbono. El ayuno hidrocarbonado produce creatininuria al lado de la acetonuria.

Se ha discutido también la acción del trabajo muscular sobre la formación de la creatinina, pues el músculo es el principal reservorio de creatina. S. Weber ha comprobado experimentalmente que el músculo cardíaco descarga creatinina en la sangre, en cantidad mayor cuanto más activamente trabaja; al estado de reposo el paso de creatinina al líquido ambiente es nulo. Por el contrario, Mellamby no ha confirmado tales experiencias; el trabajo del músculo no provoca aumento de creatinina, cuyo papel en la actividad muscular le parece dudoso. Pekelharing y Van Hoogenhuize demuestran que el trabajo muscular, incluso llevado hasta la fatiga extrema, y la tetanización de los músculos en el animal, no determinan aumento de la creatinina urinaria, pero en cambio se eleva por el aumento del tonus muscular. Las substancias que aumentan el tonus muscular determinan en la rana aumento de creatina en los músculos. La eliminación de creatinina está disminuída en los individuos que guardan cama, por el reposo muscular completo, o sea, por disminución del tono. El metabolismo de la creatinina está también en relación con la vida genital de la mujer. La ablación de las suprarrenales produce creatininuria.

Gottlieb y Stangassinger demostraron que en la autólisis de muchos tejidos se producía creatina, la cual se transformaba en creatinina, siendo ambas moléculas desdobladas por diastasas especiales, llamadas creatasa y creatinasa.

En resumen, muy poco conocemos del metabolismo de la creatinina. Pero fundadamente podemos suponer que se forma a expensas de la creatina; que el hígado tiene un principalísimo papel en su génesis, relacionada con las transformaciones hidrocarbonadas; que en el organismo es destruída por un fermento, la creatinasa, y que en esta regulación nutritiva interviene algún factor endócrino, como el ovario y las suprarrenales. Así comprendemos cómo podría modificarse este equilibrio complicado dando lugar a variaciones de la creatininemia sin haber insuficiencia renal, como en los casos ci-

tados por Guy Laroche y Annes Dias. En estos casos, la simple medición de creatinina en el suero no daría ninguna indicación sobre el estado del riñón. Y sin embargo, si el funcionalismo renal fuese normal, la eliminación de la creatinina se realizaría también en las condiciones normales. Para conocer la relación de la creatininemia y las nefritis deben conocerse las leyes de la secreción de la creatinina.

LA SECRECION DE LA CREATININA

Para proceder de modo científico en el estudio del condicionamiento de la secreción de la creatinina por el riñón, debemos estudiar comparativamente la creatinina de la sangre y la de la orina, siguiendo el método tan fecundo que ha permitido a Ambard edificar toda una sólida fisiopatología renal casi matemática.

Para la eliminación de la urea, utilizando este método comparativo, estableció Ambard que la eliminación de urea en las 24 horas, varía proporcionalmente al cuadrado de la concentración de urea en la sangre y en razón inversa de la raíz cuadrada de la concentración de la urea en la orina. Tal es la clásica ley de Ambard, que en el lenguaje matemático se traduce por la siguiente fórmula:

$$\frac{Ur}{\sqrt{D} \times \sqrt{\frac{C}{25}}}$$

en la que Ur es la concentración de urea sanguínea, C la concentración de urea urinaria, y D el llamado "débit" ureico, o sea, la cantidad eliminada en las 24 horas, calculada suponiendo una secreción constante a la velocidad misma del tiempo de la experiencia.

A fin de sean comparables entre sí unos y otros valores de este cociente, el "débit" ureico debe reducirse a una concentración tipo constante, elegida arbitrariamente. La concentración adoptada es la de 25 por 1000 para la urea.

Si se aplica esta misma fórmula a otras sustancias como el amoníaco, el iodo, etc., cuidando de substituir la concentración tipo de la urea (25 por 1000) por la concentración de una solución equimolecular de la sustancia en cuestión, se obtiene el mismo valor de K, es decir, de la constante ureosecretoria. Las leyes de eliminación renal se cumplen rigurosamente y con exactitud matemática para todas las sustancias.

Pero esta fórmula es sólo directamente aplicable para cierto número de sustancias, de las cuales el tipo es la urea. Hay otras sustancias, cuya eliminación tiene lugar solamente cuando su concentración en la sangre es superior a cierto valor límite llamado por los autores franceses "seuil", o sea, umbral de eliminación. El tipo de estas sustancias es el cloruro sódico, la fórmula de Ambard es aplicable sólo considerando como concentración sanguínea el valor del exceso sobre el "seuil".

Esta distinción entre ambos grupos de sustancias que son eliminadas de modo distinto, sustancias sin umbral de eliminación y otras con umbral o "seuil", ilumina grandemente la concepción de la fisiología y de la patología renal. Los cuerpos que se eliminan sin "dique" son excrementicios, mientras que los cuerpos con "dique" son las sustancias útiles a la vida celular. El mismo Ambard compara el sistema de los diques de eliminación ("seuils") a un régimen de aduanas de un país que impone derechos al paso de ciertos objetos por las fronteras. "Los objetos tasados son los que importan esencialmente para la vida económica de la nación, y el legislador les asigna impuestos variables según su importancia, y móviles según las circunstancias; los artículos sin tasa son los que no interesan para la vida económica". Es verdad que el riñón no está provisto de un papel de selección semiconsciente, pero este lenguaje teleológico es imprescindible para formarnos un concepto claro del funcionalismo de los "seuils". En patología, la alteración, de los "diques" determina síndromes de retención de las sustancias respectivas, pudiendo permanecer inalterada la eliminación de la urea y los cuerpos sin "dique". El concepto de "seuil", pues, explica las disociaciones de retención ureica y clorurada observadas en los síndromes de insuficiencia renal, aunque actualmente no parece ser tan simple el mecanismo de la retención en el síndrome clorurígeno, uno de los asuntos más complejos y todavía oscuros de la patología renal.

Es por lo tanto interesantísimo en el caso de la creatinina conocer a cuál de los dos grupos de sustancias pertenece, es decir, cuál es su forma de eliminación, puesto que su valor diagnóstico y pronóstico en las nefritis será paralelo al de la urea o bien distinto, según se trate de un cuerpo sin dique o con dique. Nosotros hemos intentado estudiar este problema, creyendo que es el primer paso en firme y necesario para penetrar en la fisiología de la eliminación de la creatinina. Nuestros trabajos se han dirigido a investigar simultáneamente la creatinina en la sangre y en la orina, siguiendo la misma técnica que para la constante ureosecretoria, y al mismo tiem-

po determinamos esta constante, pudiendo así comparar la eliminación de la urea y de la creatinina.

La técnica seguida es la siguiente, señalada por Ambard. El examen se hace por la mañana, estando el sujeto en ayunas. Se hace vaciar la vejiga al enfermo y se anota exactamente la hora. Pasada 1 y media a 2 horas se recoge la orina eliminada, en la cual se efectuará la dosificación de urea y de creatinina. Durante el intermedio de ambas micciones se obtienen por punción venosa en el brazo varios cm. cúbicos de sangre. En este suero se dosifica luego también la urea y la creatinina.

Las dosificaciones de creatinina han sido realizadas por el método colorimétrico de Moreau, conforme hemos descrito anteriormente. La urea ha sido dosificada por el método clásico del hipobromito, valiéndonos del ureómetro de Ambard. Hemos operado siempre sobre el suero sanguíneo defecado mediante el ácido tricloroacético al 20 por 100.

DETERMINACION DE LA CONSTANTE CREATININOSECRETORIA

Ambard ha estudiado la secreción de diversas sustancias como el amoníaco, el I, el SO_4 , determinando el valor de la constante mediante su fórmula y haciéndolo, simultáneamente, para la urea y la sustancia en cuestión. Nosotros aplicamos este método comparativo a la eliminación de la creatinina.

Para las sustancias sin "dique" (y en general para todas las demás si sólo se tiene en cuenta el exceso sobre dicho dique) se han demostrado las dos leyes siguientes:

a) Las constantes secretorias son numéricamente iguales, es decir, que la constante ureosecretoria será idéntica a la del I, del NH_3 , etc.

b) Esta identidad se realiza a condición de calcular el gasto urinario para concentraciones isomoleculares o isoiónicas.

Para la urea se elige la concentración tipo 25 por 1000. Para el amoníaco, por ejemplo, debe calcularse cual es la concentración isomolecular a una de 25 por 1000 de urea, para lo cual basta una sencilla proporción, teniendo en cuenta los pesos moleculares. Para calcular el valor de concentración isomolecular de creatinina basta buscar su peso molecular, 113. El de la urea es 60. Entonces tenemos que

$$60 : 113 = 25 : X \text{ y por tanto, } X = \frac{113 \times 25}{60} = 40,4$$

40,4 es, pues, el valor que debe substituir al 25 en la fórmula de Ambard:

$$K \text{ creatinina} = \frac{U}{\sqrt{D} \sqrt{\frac{C}{40,4}}}$$

U, es la concentración de la creatinina sanguínea; C, la concentración en la orina, conocida directamente; D, es la cantidad teórica de creatinina eliminada en 24 horas a la concentración constante C; se calcula hallando primero la cantidad de orina recogida por 1440 (minutos de las 24 horas) y dividiendo por el número de minutos de duración de la experiencia. La hidruria así calculada, multiplicada por C, nos dará el valor de D. Con estos datos calculamos las constantes secretorias de la creatinina en unas 21 observaciones, simultáneamente con las de la urea. Los datos y detalles de las operaciones de cada observación, se hallarán en páginas posteriores. Las operaciones aritméticas han sido cuidadosamente revisadas, así como los datos de partida fueron debidamente comprobados. Las constantes de creatinina han sido aquí primeramente calculadas igual que las de la urea, tomando por numerador U la concentración sanguínea, pues desconocimos si era toda la cantidad contenida en la sangre o solamente el exceso sobre un "seuil" cuya existencia desconocemos, lo que gobernaba la secreción renal de la creatinina.

CALCULO DEL "SEUIL" DE LA CREATININA

Cl. Bernard descubrió que la glucosa no se eliminaba mientras no alcanzara en la sangre una cierta concentración. Magnus demostró más tarde para el cloro el mismo fenómeno, y Ambard lo ha precisado de un modo claro para todas las substancias útiles al organismo, y ha dado el nombre de "seuil" a dicha concentración límite, por encima de la cual comienza la eliminación urinaria y por debajo de la cual se suprime la secreción. Ambard, con André Weill y Chabanier, demostraron que la eliminación urinaria estaba regida por el exceso sobre el "seuil" (*) y que el valor de este umbral era variable.

(*) La palabra "seuil" tiene difícil traducción al español; se la traduce por "umbral de eliminación", "dique", y "valor límite", pero ninguna de estas expresiones puede en realidad sustituirla felizmente en todas las casiones, por lo que nosotros la utilizamos directamente a veces.