La constante de Ambard

y su valor clínico

por el

Dr. Salvador Pascual

EDITORIAL
"SATURNINO CALLEJA" S. A.
MADRID

Diciembre 5 = 1924 =

Antonio Gonzalez

SECCION DE MEDICINA Y BIOLOGÍA

de la

EDITORIAL «SATURNINO CALLEJA» S. A.

DIRECTORES:

A. G. TAPIA
Académico.

G. MARAÑÓN
Del Hospital General.

T. HERNANDO
Catedrático.

J. SAÑCHÍS BANÚS
Del Hospital General.
Secretario.

I

MONOGRAFÍAS

DR. SALVADOR PASCUAL

La Constante de Ambard

y su valor clínico

MCMXX

EDITORIAL "SATURNINO CALLEJA" S. A

CASA FUNDADA EL AÑO 1876

MADRID

Tipografía Moderna, O'Donnell, 6 dupdo. Madrid

LUCIEN *Ambard, Jefe del Laboratorio de Química de la Clínica Urológica de Necker, en París, ha precisado y puesto en claro muchos puntos oscuros de fisiología normal y patológica de los riñones.*

Apoyado en los estudios de los franceses Achard, Paisseau, Widal, Javal, etc., acerca de los métodos de exploración de la función renal, y en unas interesantes observaciones del alemán Strauss, sobre las nefritis; después de una intensa preparación y estudio de los problemas referentes a la eliminación de las substancias todas que integran la orina; y luego de una larga serie de experimentos en el hombre sano, en el hombre enfermo y en los animales (el perro), ha llegado a fijar las leyes que presiden a la eliminación de la urea y del cloruro de sodio, y ha visto que la excreción de estas substancias se hacía conforme a una fórmula matemática; es decir, que la relación entre la cifra de estas substancias en la sangre y su eliminación por la orina podía representarse por una cifra constante.

Y después de Ambard, la Constante ureo-secretoria, o leyes de excreción de la urea, y la Constante cloruro-secretoria, o leyes de excreción del cloruro de sodio, han

tomado carta de naturaleza en la Ciencia: representan adquisiciones definitivas y de una transcendental importancia.

Ya no se discute el fundamento científico de estos nuevos procedimientos de exploracion renal. Pueden discutirse pequeños detalles de técnica, y es lógico que así suceda, para llegar a un mayor perfeccionamiento, pero no la esencia del método ni su valor.

Hemos de hacer una advertencia. Y es que, aunque sabemos que no hay una sola Constante, sino varias, el uso ha hecho que por Constante de Ambard se entienda sólo lo que se refiere a las leyes que presiden a la excreción de la urea, o Constante ureo-secretoria.

Hasta ahora, lo mejor estudiado, tanto desde el punto de vista de ciencia pura como en sus aplicaciones a la clínica, es la eliminación de la urea, y por ello esta cuestión ha adquirido más importancia que ninguna otra en lo que respecta a la exploración renal.

* * *

La parte clínica de esta monografía está hecha a base de enfermos de los Sres. González Bravo, Mollá, Asúa, Peña y los nuestros, en lo que se refiere a la cirugía urinaria. Los enfermos de nefritis llamadas médicas son de las salas de Marañón, en el Hospital General.

La parte experimental, toda ella está hecha en el Instituto de Medicina Legal que dirige D. Tomás Maestre, el cual nos ha prestado toda clase de facilidades para dar cima a este trabajo.

A todos ellos damos las gracias y muy especialmente a los internos de la Facultad de Medicina Sres. Pérez

Vázquez y González Bernal, que nos han ayudado grandemente.

El Sr. Páez Ríos, Doctor en Ciencias Químicas, ha sido nuestro colaborador constante durante todo este curso pasado. Su gran competencia en las cuestiones químicas nos ha sido de gran ayuda en nuestras investigaciones.

El número de investigaciones de Constante de Ambard practicadas por nosotros hasta la fecha, es de doscientas cincuenta y ocho. En ellas se basa nuestra experiencia personal.

I. INTRODUCCIÓN

El estudio de la función del riñón, en lo que tiene de órgano de excreción, se ha hecho de diferentes maneras en clínica, a saber: *a)* estudiando la orina; *b)* por el estudio de la sangre; *c)* comparando la orina y la sangre; *d)* por las eliminaciones provocadas; *e)* por la crioscopia; *f)* por la exploración de su función glandular.

A) LA ORINA

Desde que Cotugno descubrió que la orina contenía albúmina en la hidropesía, y pensó que el líquido hidrópico penetraba en las vías urinarias, porque vió que ambos humores se coagulaban por el calor, los distintos autores que le siguieron se dedicaron a estudiar las diferentes formas de la hidropesía desde el punto de vista de su relación con la albuminuria.

Más adelante, las publicaciones de Richard Bright (del 1827 al 1836), médico del Guy's hospital, de Londres, demostraron que la anasarca, la albuminuria y las lesiones renales estaban en estrecha relación, y que la hidropesía podía depender de ciertas lesiones del riñón, siendo en tales casos albuminosa la orina, cosa que no sucedía en las otras formas de hidropesía dependientes de enfermedades del hígado, del corazón, etc.

Hasta hace algunos años, para apreciar el funciona-

miento de los riñones, se contentaban con un análisis químico de la orina, y aun en ocasiones con la simple dosificación de la albúmina urinaria, olvidando que la albuminuria, ya lo dijo Dieulafoy, es inconstante y da motivo a muchos errores.

Parecía lógico que, siendo la orina el producto de la función más importante del riñón, de la función excretora, las alteraciones del parénquima del órgano habían de traducirse por modificaciones constantes y características en la orina. El estudio de las substancias disueltas en la orina, de los componentes normales, y de aquellos otros que no aparecen más que en estado de enfermedad, debía tener gran importancia.

Y, sin embargo, el análisis de la orina, de la manera que hoy se hace (1), es lo que menos importancia tiene en el estudio de la suficiencia renal.

En términos generales, es rigurosamente cierto que cuanto más enfermo esté un riñón tanto más baja la proporción de los elementos disueltos (urea, cloruros, fosfatos, etc.) en la orina, y en los grados acentuados de lesión renal la eliminación de estas substancias es pequeñísima.

Pero para que el análisis de la orina, por sí solo, nos diese garantías suficientes respecto de la función renal, sería preciso conocer exactamente la ración alimenti-

(1) Queremos hacer hincapié en que, al hablar del escaso valor del análisis de orina, nos referimos a las afecciones del riñón, propiamente tales, en modo alguno a las demás enfermedades internas, especialmente aquellas en las que está trastornado el metabolismo nutritivo, cuyos trastornos, por el estudio cuidadoso de los coeficientes urológicos, son muchas veces despistados y en todo caso confirmados y aclarados por el análisis de orina.

cia del sujeto a examinar, la cantidad de principios inmediatos que ingiere, puesto que sabemos que la composición de la orina varía en proporciones considerables según la calidad y cantidad de alimentos que el individuo absorbe; de modo que antes de practicar un análisis de orina había que someter al sujeto a un régimen fijo.

Y aun así, el análisis de orina no nos daría todas las seguridades desde el punto de vista de la función renal. ¿Por qué? Porque un gran número de enfermedades del hígado y de la sangre hacen bajar en grandes proporciones la cantidad de substancias disueltas en la orina, sin que el riñón tenga ninguna participación en dicho trastorno; de modo que aun sabiendo la cantidad exacta de substancias ingeridas, el análisis de la orina no nos puede enseñar, con toda seguridad, respecto de la suficiencia renal, puesto que en otras enfermedades que no son del riñón las substancias que principalmente son eliminadas por la orina se encuentran disminuídas.

Albarrán era decidido partidario del análisis químico de las orinas, y en su libro de *Exploración de las funciones renales,* le defendió mucho.

Pero es que después de Albarrán, una serie de trabajos y nociones nuevas han venido a aclarar en muchos puntos las confusas ideas de antes.

En efecto; hemos dicho ya que, en términos generales, cuanto más baja era la concentración de las substancias disueltas en la orina, tanto más enfermo estaba el riñón; es decir, que un riñón afecto de nefritis azo-

témica o retención ureica, por ejemplo, eliminará la urea a una concentración débil. Esto es lógico y claro de comprender.

La nefritis azotémica se caracteriza por la mala eliminación de la urea; luego estos enfermos tendrán muy poca urea en su orina. *Y, sin embargo, Widal ha demostrado que un enfermo, en estado de insuficiencia renal grave, eliminaba la urea por la orina a dosis altas; a un enfermo suyo, azotémico avanzado, le hizo eliminar 80 gramos de urea en veinticuatro horas.* Claro es que la urea de la sangre subió en proporciones considerables. Así, pues, en casos como éste, el solo análisis de la orina no nos dice nada respecto de la suficiencia renal, si no estudiamos al mismo tiempo la urea de la sangre.

El análisis químico de la orina tiene valor en cirugía urinaria cuando se hace cateterismo ureteral y se comparan en la misma unidad de tiempo las orinas suministradas por cada riñón.

Durante el tiempo que dura el experimento, la misma sangre pasa a través de los dos riñones; aquel que tenga más capacidad de concentrar, que elimine las substancias en mayor proporción, será el mejor.

Claro es que en esta prueba es necesario saber no sólo la cantidad de substancia eliminada por litro, sino también la cifra real excretada en el tiempo que ha durado el experimento.

Guyón y Albarrán demostraron que en las retenciones renales el riñón enfermo segrega menos urea que el otro, y en todos los casos de lesión renal, ésta se ha manifestado de manera constante por la menor canti-

dad de urea eliminada por el riñón enfermo; es decir, que hay siempre una disminución de función del riñón enfermo al sano, demostrada por el análisis químico comparativo de la orina de los dos riñones.

Y cuando los dos riñones están enfermos, aquel que lo está menos elimina mejor.

De modo que en estos casos el análisis químico de la orina conserva todo su valor.

Ya veremos después cómo se ha progresado en este sentido con ayuda de las nuevas adquisiciones.

El método de exploración renal con respecto a la toxicidad de la orina, o análisis fisiológico urinario, está basado en el hecho, demostrado por Bouchard, de que la toxicidad de la orina está en razón directa de las substancias tóxicas eliminadas por el riñón. Preténdese averiguar con este método no sólo las substancias tóxicas eliminadas sino también las que se retienen en el organismo.

No es ésta ocasión de discutir el fundamento y la técnica de los trabajos de Bouchard. Unicamente diremos que en muchas enfermedades, de los riñones o no, se producen trastornos y perturbaciones de los cambios nutritivos, que alteran, modifican, las substancias de eliminación que lleva la sangre, y lógicamente estas perturbaciones influirán en la composición de la orina.

Mucho más valor que desde el punto de vista químico puro, tiene el análisis de la orina en lo que se refiere a la existencia de elementos anormales (azúcar, albúmina), y, sobre todo, el estudio del sedimento urinario, microscópica y bacteriológicamente.

La comprobación de elementos anormales, de pus, de sangre, de bacilos, etc., son datos de positivo valor, en los que para nada influye la alimentación que tome el sujeto. Lo mismo decimos de la existencia de cilindros, células típicas de riñón, etc. Estas alteraciones traducen evidentemente una perturbación renal; ahora bien, no nos dicen qué clase de alteración es ésta; es decir, no nos enseñan ni la clase ni el grado de la insuficiencia renal, que es, en definitiva, lo que se debe buscar en todo procedimiento de exploración del riñón.

Trátese de afección médica o de afección quirúrgica, está demostrado que el riñón traduce su insuficiencia de dos modos, dando lugar a dos síndromes: uno hidropígeno, clorurémico, de falta de permeabilidad para las sales (cloruro de sodio principalmente), y otro, uremígeno, de retención azoada, de sobrecarga ureica en sangre. Y estos dos síndromes, por los cuales traduce el riñón su insuficiencia, pueden presentarse aislados o combinar sus efectos. Lo que sí es positivo, desde luego, es que, en muchos casos, no se influyen el uno al otro, dando con ello clara idea de la diferencia de estas dos clases de substancias, urea y cloruros, en su eliminación.

Fueron Widal, Lemierre y Javal los que demostraron que, según la forma que afectaba la insuficiencia renal, existía: o un trastorno en la eliminación de los cloruros, o un trastorno en la eliminación de la urea, o una perturbación en la eliminación de estas dos substancias a la vez.

El trastorno en la eliminación de la sal da origen a los edemas.

Ya sabemos que la excreción de los cloruros constituye una de las funciones más importantes del riñón.

En estado normal, la sal que se ingiere con los alimentos no hace más que atravesar el organismo y se elimina por la orina; hay equilibrio clorurado. Pero en casos de permeabilidad renal disminuída, si la cantidad de sal ingerida es superior a la que el riñón es capaz de eliminar, los cloruros en exceso pasan a los tejidos, al mismo tiempo que el agua necesaria para su dilución, y se constituyen los edemas. De modo que el cloruro de sodio es la substancia cuya retención ocasiona la insuficiencia renal llamada hidropígena o clorurémica, y que se traduce por edemas internos y externos, con todas sus consecuencias. Las demás substancias (sales minerales y cuerpos azoados) no juegan ningún papel en la génesis del edema.

El trastorno en la eliminación de la urea constituye la azotemia, de la que luego nos ocuparemos extensamente.

Pues bien; estas dos clases de insuficiencias no pueden despistarse por el solo análisis químico de la orina. Es preciso, absolutamente preciso, estudiar, comparativamente, la proporción de estas substancias en la sangre y en la orina, y conocer, además, el régimen alimenticio del sujeto, o ponerle a un plan fijo de alimentación mientras duren las exploraciones necesarias para fijar el diagnóstico.

Ya hemos visto antes que un enfermo de Widal, con

retención ureica grande, eliminaba, sin embargo, gran cantidad de urea por la orina; es decir, que por el solo análisis urinario no se hubiera llegado a diagnosticar su insuficiencia renal, a pesar de ser ésta tan acentuada.

Y aun hay más, refiriéndonos a los elementos anormales, no a las substancias normales. Pueden existir, y todos hemos observado, casos de glucosurias pequeñas con hiperglucemias acentuadas y viceversa. En estos enfermos el solo análisis de la orina no nos da suficientes elementos de juicio para diagnosticar, y, sobre todo, para pronosticar.

En efecto; hoy sabemos de un modo evidente que la dosificación del azúcar en la sangre nos da más positivos datos acerca del metabolismo hidrocarbonado que la aparición de dicha substancia en la orina.

Puede haber una gran retención de azúcar en la sangre antes de que los riñones empiecen su eliminación; es decir, que un sujeto tendrá hiperglucemia mucho antes que glucosuria. Es el estado prediabético de los antiguos. Es una diabetes confirmada que sólo el análisis químico de la sangre puede despistar.

Por el contrario, puede existir glucemia pequeña y glucosuria acentuada, en casos de riñones fácilmente permeables para el azúcar. En estos casos, el solo análisis de la orina nos haría creer en un estado más grave del realmente existente.

En la diabetes renal existe una glucosuria debida posiblemente a una anormal permeabilidad del riñón para el azúcar, sin hiperglucemia, con cantidad normal de azúcar en la sangre.

En resumen, que no se puede diferenciar la diabetes mellitus de la diabetes renal si no es por el análisis químico comparativo de la orina y de la sangre.

Siendo la orina un producto excrementicio, y estando fuera de duda que la insuficiencia renal se caracteriza por la no eliminación, en todo o en parte, de substancias que debían ser eliminadas, no es en el producto de desecho en donde hay que buscar los elementos para enjuiciar, sino en la substancia que retiene, o sea en la sangre.

Ya lo dijo Widal: «En toda alteración renal lo importante no es lo que sale, sino lo que se queda dentro.» Y lo mismo había escrito mucho antes Bouchard.

B) LA SANGRE. C) LA ORINA Y LA SANGRE

El estudio de la sangre, para conocer la función renal, se basa en el hecho de que, siendo el riñón uno de los principales órganos que regulan la composición de la sangre, y tomando de ésta, además, todos los materiales que se eliminan con la orina, toda alteración del riñón se traducirá por una modificación de la sangre, y las substancias que no se eliminen con la orina se retendrán en la sangre.

Los métodos antiguos, relativamente, se dirigían a estudiar la sangre, en sus componentes químicos, y a valorar la toxicidad del suero sanguíneo; a esto se añadió el método crioscópico o estudio de la concentración molecular. Modernamente no se emplea ninguno de llos, y lo que sí se estudia y precisa cada vez más,

es la presencia, en cantidades variables, de substancias que se debían eliminar por la orina y se retienen en la sangre.

Ya desde antiguo (Bostock, Christison) se conoce el hecho de que ciertos albuminúricos retienen urea en su suero sanguíneo. La uremia de Piorry nació de aquí.

León Bernard, en su tesis, decía que puesto que todos los factores extrarrenales de la composición de la orina estaban representados en definitiva por la composición de la sangre, se podría, comparando la composición de la sangre y la composición de la orina, atribuir al riñón la parte que le corresponde en la composición de la orina.

Albarrán, finalmente, escribía: «La composición de la orina varía con la composición de la sangre... La proporción de las substancias eliminadas variará, para cada una de ellas, según leyes particulares imposibles de precisar.»

Estas leyes, gracias a Ambard, están precisadas ya para algunas substancias.

Lo que parece imposible es que hasta hace poco tiempo no se haya dado al análisis de la sangre la importancia que tiene para conocer el grado de los trastornos renales.

En la actualidad, el análisis químico de la sangre tiende a entrar cada vez más en la práctica, tanto más cuanto que se han simplificado extraordinariamente los métodos de análisis químico de sangre.

Es en la sangre en donde hay que buscar los elementos retenidos en el curso de las alteraciones renales.

La dosificación de la urea en el suero sanguíneo nos dará, en una clase de trastorno renal, el diagnóstico y el pronóstico, conforme veremos más adelante; como en el capítulo siguiente nos hemos de ocupar con todo detenimiento de todo lo que se refiere a la eliminación de la urea, que es la substancia que en esta monografía nos interesa, dejaremos aquí esta cuestión.

Unicamente diremos que los americanos dan tanta importancia, en los procesos renales, al análisis de la orina como al análisis de la sangre; es decir, dan más importancia a este último, dosificando, no sólo la urea sino también la glucosa, el ácido úrico, la creatinina, colesterina, cloruro de sodio, nitrógeno total, etc. Y todos estos análisis son prácticos y fáciles de hacer, gracias a los métodos microquímicos.

D) ELIMINACIONES PROVOCADAS

El estudio de las eliminaciones provocadas para apreciar la función renal, se hace introduciendo en el organismo una substancia para ver su eliminación. De la cantidad de substancia eliminada y del modo como se elimina dedúcese el valor fisiológico de la secreción renal.

Son métodos fáciles, elegantes, pero nada más que esto. Nos dicen el modo como el riñón elimina la substancia empleada, pero no precisan otra cosa. Y la prueba de ello está en el gran número de substancias empleadas, por vía digestiva o en inyección, como el azul de metileno, yoduro potásico, salicilato sódico, carmín

de índigo, fenolsulfonaftaleína. (Albarrán, León Bernard, Lépine, Lemoine, Widal, Voelcker y Suter.)

Moderadamente, Schlayer y los autores que le han seguido (Goldschmith, Bauer y Habetin), estudian la eliminación del yodo, del cloruro de sodio, del agua y del azúcar de leche, a través de los riñones, e incluso Schlayer ha hecho una clasificación de las nefritis, según el modo como estas substancias se eliminan.

La fenolsulfonaftaleína está ahora muy en boga (Rowntree y Geraghty, y, entre nosotros, Covisa y Cifuentes), pero seguramente correrá la misma suerte que los demás. Y lo mismo decimos de la poliuria experimental, de Albarrán; esta última da resultados aceptables en cirugía urinaria, estudiando el funcionamiento comparado de cada riñón, tal como lo instituyó Albarrán, el cual fijó las leyes que presidían a la poliuria provocada en el riñón sano y en el enfermo. Pero no se puede erigir este método como norma para estudiar el funcionamiento renal; a lo más será un método de comparación entre los dos riñones, y desde este punto de vista, repetimos que es aceptable en clínica.

Ahora bien, si a la hora actual poseemos elementos suficientes para valorar exactamente el paso de las substancias normales a través del parénquima renal, ¿para qué buscar la eliminación de substancias artificialmente introducidas en la economía, substancias extrañas a la vida celular y para las cuales el riñón no está acostumbrado? Estos métodos no se emplean corrientemente, y cada día son sustituídos por otros nuevos. He aquí su mejor crítica.

E) LA CRIOSCOPIA

La crioscopia (métodos de Koranyi, de Claude y Balthazard, de Claude y Mauté, de León Bernard), basada en el punto de congelación de las soluciones, no se aplica de modo corriente a las investigaciones de la clínica.

Estos métodos crioscópicos no son de fácil ejecución y, por otra parte, está perfectamente demostrado que los datos que proporcionan se obtienen mucho más cómodamente por otros procedimientos de técnica más fácil. A pesar de eso, ocupan un lugar preferente en todos los libros que hablan de riñón, sin otra razón, probablemente (hablamos en la hora actual), que el ser muy decorativos.

F) FUNCIÓN GLANDULAR

La exploración de la función del riñón, como órgano glandular, está basada en el hecho de la formación de ácido hipúrico por el riñón, a expensas del ácido benzóico y de la glicocola.

Diversos autores habían sostenido que los nefríticos tenían menos cantidad de ácido hipúrico en su orina que los sujetos sanos. Pero los estudios de Achard y Chapelle han demostrado que los trastornos renales no modifican la síntesis del ácido hipúrico.

Otro fundamento de este método fué la aparición de la glucosa a expensas de la floridzina. La crítica la hizo Albarrán, en su libro de «Exploraciones renales». «La prueba de la glucosuria floridzica, estudiada en la orina

de las veinticuatro horas, da frecuentemente, en las enfermedades quirúrgicas de los riñones, resultados diferentes de los suministrados por los otros métodos de exploración: azul de metileno, toxicidad urinaria, crioscopia, análisis químico.»

II. LA UREA

¿QUÉ ES LA UREA?

La urea constituye las $^{19}/_{20}$ de las substancias orgánicas disueltas en la orina. El nombre de urea le fué dado por Fourcray y Vauquelin; pero su descubrimiento lo hizo Rouelle en 1772.

Por su fórmula, es la diamida carbónica, la amida carbónica neutra $CO \begin{cases} NH_2 \\ NH_2 \end{cases}$

Es una substancia que cristaliza en prismas largos y aplastados, sin olor ni color, de gusto fresco y amargo.

Se extrae la urea de la orina, evaporando ésta hasta consistencia siruposa y tratándola por el ácido nítrico; se forman cristales de nitrato de urea, que, después de lavados, se disuelven en agua caliente, se agrega negro animal y se neutraliza con carbonato potásico. Se concentra el líquido resultante, se decanta y se evapora a sequedad; el residuo se vuelve a tratar por el alcohol hirviente, el cual disuelve la urea y después la abandona por concentración.

Se obtiene también por síntesis (Wœhler), siendo interesante saber que ha sido el primer cuerpo de origen animal que se ha obtenido de esta manera por medio de cuerpos inorgánicos.

La urea del comercio es la obtenida por síntesis a favor del procedimiento de Wœhler:

$$CNK + O = \underset{\text{(Cianato potásico.)}}{CNOK}$$

$$\underset{\text{(Sulfato amónico.)}}{2\,CNOK + SO_4\,(NH_4)_2} = 2\,CNONH_4 + \underset{\text{(Sulfato potásico.)}}{SO_4\,K_2}$$

$$C \begin{cases} \equiv N \\ ONH_4 \end{cases} = \underset{\text{(Urea.)}}{CO \begin{cases} NH_2 \\ NH_2 \end{cases}}$$

Por esta fórmula se ve que el sulfato amónico, actuando sobre el cianato potásico, forma cianato amónico y sulfato potásico; este último se separa por decantación, y el cianato amónico se convierte, espontáneamente, en urea, que se evapora a sequedad y se trata por el alcohol hirviente.

La urea es soluble en el agua y en el alcohol y muy poco soluble en el éter.

La solución acuosa, calentada a la temperatura de la ebullición, o más, se descompone en ácido carbónico y amoníaco. Esta misma transformación se hace en frío, a favor de una diastasa, la ureasa, y luego veremos que esta propiedad que tiene la ureasa se aprovecha para dosificar la urea en los líquidos y humores que la contienen.

La expresión química de esta transformación es:

$$CO \begin{cases} NH_2 \\ NH_2 \end{cases} + 2\,H_2O = \underset{\text{(Carbonato amónico.)}}{(NH_4)_2\,CO_3}$$

También da lugar a esta descomposición el micrococus urea o agente de la fermentación amoniacal de la orina (1) y los líquidos ácidos y alcalinos a elevada temperatura; de aquí han nacido diversos procedimientos de obtención de la urea.

Por la acción oxidante de los hipocloritos e hipobromitos se produce nitrógeno y ácido carbónico, y el volumen del nitrógeno desprendido permite calcular el peso de urea. En esta reacción se funda el procedimiento clásico y clínico de dosificar la urea en la orina por medio de los ureómetros.

La expresión sería:

$$CO\begin{cases} NH_2 \\ NH_2 \end{cases} + 3\ NaOBr = N_2 + CO_2 + 3\,NaBr + 2\,H_2O$$

Es decir, que actuando el hipobromito sobre la urea se pone en libertad nitrógeno y ácido carbónico. El ácido carbónico se combina con el exceso de sosa para formar carbonato sódico, y por el volumen del nitrógeno, que se mide en una campana, se calcula la cantidad de urea.

Finalmente, hemos de mencionar la reacción de la urea con el xanthydrol, que dió origen a un método de dosificación de la urea (Fosse), método que, recientemente (1919), preconiza mucho Chabanier.

(1) Pasteur fué el primero que atribuyó esta fermentación de la orina a un fermento organizado. Musculus pensó que el fermento que producía esta acción lo segregaba la vejiga enferma. Miquel lo preparó de las culturas microbianas: es la ureasa.

A expensas del xanthydrol, en el seno del alcohol y el ácido acético, la urea se une a aquel cuerpo y forma dixanthylurea. Del peso de esta dixanthylurea, después de una operación aritmética, se deduce la cantidad de urea.

He aquí la expresión química:

$$O < \begin{matrix} C_6H_4 \\ C_6H_4 \end{matrix} > CHOH$$

$$O < \begin{matrix} C_6H_4 \\ C_6H_4 \end{matrix} > CH - NH - CO - NH - CH < \begin{matrix} C_6H_4 \\ C_6H_4 \end{matrix} > O$$

La urea es una substancia muy difusible; se reparte, no solamente en los diferentes humores sino también en los órganos y tejidos. Posee la propiedad de atravesar las membranas celulares del organismo en todas proporciones.

Los trabajos de Hedin sobre la difusión de ciertas substancias en las células (glicerina, alcohol, éter, aminas y amidas), y, sobre todo en los glóbulos rojos, han demostrado que la urea difunde en los glóbulos y en el plasma casi en la misma proporción—según Ehrlich, el coeficiente sería de 100 en los glóbulos para 107 a 112 en el plasma; es decir, que la urea tiende a repartirse uniformemente en los glóbulos y el plasma.

Esto no sucede con todas las substancias; así, la glicerina se localiza, sobre todo en el plasma, y el alcohol y el éter en los glóbulos.

El hecho de que la urea se reparta por igual entre el plasma y los glóbulos, hace que para su dosificación sea indiferente que nos sirvamos de la sangre total o

del suero solo, y además nos explica el por qué las retenciones grandes, considerables, de urea, no perturban el equilibrio osmótico del organismo, y no se manifiestan por edema.

Este fenómeno nos da cuenta de la diferencia tan notable que, desde el punto de vista clínico, existe entre la retención de urea y la retención de cloruros. Estos perturban hondamente el equilibrio osmótico de los tejidos al no eliminarse y producen edema. La sal, retenida en el plasma, hace a éste hipertónico, y el organismo reacciona por un doble mecanismo: primero, absorbe el agua de los tejidos, constituye la hidremia, o retención de agua, que viene a diluir la sangre, y, por otra parte, la sangre vierte en los tejidos la sal en exceso, cuya sal, a su vez, absorbe el agua de la sangre para que los tejidos recobren el grado de dilución conveniente en virtud del mecanismo regulador de su constitución química, y se constituye el edema.

La urea, al no alterar la ósmosis, no da origen a este síntoma, aun en las grandes retenciones azotémicas.

Hemos dicho que la urea difunde de una manera sensiblemente igual en los diferentes humores y tejidos del organismo. Hay, sin embargo, algunos tejidos que tienen más afinidad que otros por esta substancia; así, el tejido nervioso tiene menos afinidad por la urea que los humores. Ha tratado de explicarse este fenómeno por la gran cantidad de lipoides que contiene la substancia cerebral, y siendo la urea menos soluble en los lipoides que en el agua, y llegando al cerebro ya disuelta, es natural que los lipoides del cerebro no fijen en aquel

órgano más que una pequeña proporción de la cantidad total contenida en los humores.

Por el contrario, el tejido muscular contiene tanta urea como los humores, y quizás este hecho nos explique el síntoma clínico, observado en los períodos últimos de los grandes azotémicos, de una gran disminución o fusión de las masas musculares, como apuntó Weil en su excelente tesis doctoral. En efecto: se sabe, desde los experimentos de Heilner, que la inyección abundante de urea en un animal va seguida de una eliminación de urea superior a la cantidad inyectada; es decir, que si nosotros inyectamos a un animal una cantidad conocida y grande de urea (sabiendo además exactamente la cantidad de urea de la alimentación), y le dosificamos la urea eliminada en la unidad de tiempo, veremos que ha expulsado más urea que la suma de la inyectada y la ingerida con los alimentos. O sea, que por la inyección hemos aumentado la concentración, y esta concentración anormal de urea ha provocado una desintegración de las materias albuminoideas del organismo. Y siendo el tejido muscular aquel cuya desintegración es más rápida, lógico es pensar que sea el que suministre, en su mayor parte, este superávit de urea. El hecho clínico del adelgazamiento muscular acentuado de los azotémicos, en sus períodos últimos, sería una confirmación de esto que piensa André Weil.

LA UREA, ¿ES TÓXICA?

Ya hemos dicho que después que Bostock, Christisson, Bright y Babington encontraron y dosificaron

la urea en el suero sanguíneo de los enfermos afectos de albuminuria, y Piorry creó la uremia, la mayor parte de los autores dieron a la urea un papel preponderante o único en la génesis de los accidentes urémicos; es decir, que entendieron por uremia la intoxicación del organismo por la urea.

Fué la urea la primera substancia a la que se hizo responsable de la patogenia de los accidentes urémicos.

Pero los estudios de Bouchard y de diversos autores demostraron que la urea, sobre no ser tóxica, era un diurético poderoso, el «diurético fisiológico» de Bouchard, y se pensó en otras substancias para explicar la uremia.

Y se pensó en el carbamato amónico, en el carbonato, en la creatina, xantina, sales potásicas, etc. Y, finalmente, se llegó a negar a la urea todo papel en la uremia.

No es ésta la ocasión de pasar revista a las distintas teorías patogénicas de la uremia. No nos interesa nada más que el papel que juega la urea, pues ello es lo que estamos estudiando, en la patogenia de los trastornos azotémicos. Aparte de que en la actualidad no se debe hablar de uremia, en el sentido clínico, sino más bien de insuficiencia renal en sus dos formas: clorurémica y azotémica, que ya hemos dicho.

Las soluciones de urea a cualquier concentración obran sobre los glóbulos rojos de la misma manera que el agua destilada.

Añadiendo urea a las soluciones salinas de diferente concentración, para estudiar la hemolisis, se ve que

ésta se produce como si no hubiese urea; es decir, que la urea no altera el poder hemolítico de dichas soluciones; hecho que tiene su importancia para apreciar la relación entre el poder hemolítico de ciertas orinas y su concentración molecular.

Achard y Paisseau han visto, inyectando soluciones hipo e hipertónicas de urea, que se producen alteraciones celulares—estados de tumefacción y de retracción—en el hígado y en el riñón, pero que dichas alteraciones (éstas difieren según que la solución sea hipo o hiper), no son tan características y tan evidentes como cuando se inyectan soluciones de sal o de sulfato sódico.

El mismo Achard, con Gaillard y Ribot, ha visto que inyectando a varios cobayas del mismo peso, en el peritoneo, soluciones de urea a diferente concentración, la absorción de la urea tiene lugar proporcionalmente al número de las moléculas introducidas, y que el agua de la solución se reabsorbe más pronto en aquellos que se inyectaron con soluciones menos concentradas. Y, por último, que el cloruro de sodio afluye en mayor proporción allí donde la solución de urea es más concentrada.

Estos autores creen que el efecto de la urea sobre las células es un fenómeno de tonolisis; en modo alguno de toxolisis.

Realmente, parece un poco fuerte relegar completamente a un término secundario el papel tóxico de la urea, después de haber sido considerada esta substancia como la única responsable de la uremia. Y las in-

vestigaciones de los autores parecen concordantes en este punto.

Sin embargo, detengámonos un poco. Se dijo que la urea no era tóxica porque ni por ingestión, ni por inyecciones de urea se pudieron reproducir los accidentes urémicos, y se llegó a la conclusión de que, si era tóxica, lo era en dosis considerables, dosis que jamás se encuentran retenidas en el curso de las nefritis.

Además se vió que si bien una categoría de nefríticos moría teniendo retención de urea en sangre, había otros cuya afección les llevaba a la muerte sin presentar nunca azotemia elevada.

Esto es verdad, porque ya sabemos que hay formas de insuficiencia renal—la clorurémica—sin azotemia marcada. De modo que hoy, con arreglo al criterio actual fisiopatológico, no nos debe extrañar que haya formas graves y aun mortales de nefritis sin retención azoada, sin que por esto neguemos a la azotemia su papel en la otra forma de insuficiencia renal: la forma azotémica.

En segundo término, los experimentos hechos recientemente en animales—perros y conejos—por André Weil, Gréhant y Quinquaud, y nosotros mismos, demuestran que, inyectando urea a los animales (seis gramos por kilogramo de animal), se les llega a producir la muerte en medio de fenómenos convulsivos, trastornos respiratorios, calambres, etc. Y dosificando la urea de la sangre inmediatamente antès de la muerte se encuentran cifras oscilando entre 5 y 6 gramos por

1.000 (5,25 y 6,8 en dos casos nuestros). De modo que, en estos animales, las inyecciones de urea les han producido la muerte, coincidiendo con un aumento considerable de la cifra de urea en la sangre.

Pero aun hay más. De entre todas las substancias retenidas en el curso de la nefritis azotémica, sólo la urea parece ser la responsable de los trastornos que acusan los enfermos, y de la muerte. En efecto: como veremos más adelante, los enfermos azotémicos se diagnostican por la dosificación de la urea sanguínea, y según que la cantidad retenida sea mayor o menor, sea pasajera o definitiva, podemos afirmar, de un modo absoluto, el tiempo de supervivencia del sujeto; es decir, que podemos hacer un diagnóstico a plazo fijo. Así, pues, tenemos una modalidad clínica de una afección cuyo diagnóstico y cuyo pronóstico van íntimamente ligados a la retención ureica: nada más natural que referir, que hacer responsable a esta substancia de todos los trastornos causados.

¿Podrán ser las otras materias nitrogenadas? No sabemos. ¿Por qué? Porque Widal y Ronchesse, de una parte, han dosificado las substancias azoadas que constituyen el ázoe residual, y han visto que su retención no aumenta paralelamente a la de la urea. El nitrógeno del ácido úrico, el de la creatina, suben al doble de lo normal, pero el nitrógeno de la urea alcanza cifras mucho más elevadas.

Pero Picet ha demostrado, con la observación de un enfermo, que las substancias azoadas no ureicas son también tóxicas.

Se trataba de un azotémico con 2,96 de urea por litro de sangre. Cuatro días después, la azotemia es de 4,10, y el enfermo tiene diarrea, vómitos, disnea, mareos, etc. Entonces se le dan 20 gramos de urea. El enfermo presenta poliuria y se siente notablemente mejorado. La cifra de la azotemia no varía. Pocos días después, oliguria y muerte.

De esta observación deducen Picet y Ambard que posiblemente las substancias azoadas no ureicas son las tóxicas, dato que la fisiología parece confirmar.

En efecto: en perros cuyo hígado se excluye de la circulación, se observa que se ponen débiles y torpes y tienen crisis de ataxia y agitación, y se calman por la dieta de agua y se aumentan por la comida de carne; en estos animales, analizándoles la orina, se observa un aumento considerable de la proporción de los productos amoniacales con respecto a la urea. Y lógicamente debe suceder lo mismo en la sangre. Pero esta comprobación no la han hecho.

Pero, sobre todo, lo que está fuera de duda es que con cifras de urea superiores a 5 y 6 gramos por litro de sangre es imposible la vida. El papel tóxico es más que probable.

Por otra parte, la acción de la urea sobre el sistema nervioso es innegable; posee una acción narcótica, acción que explicaría los síntomas clínicos de torpeza intelectual, somnolencia, etc., que presentan los azotémicos.

Ya sabemos, desde Meyer y Overton, que la acción narcótica de las diversas substancias guardan relación

con su coeficiente de partición entre los lipoides y el agua, siendo tanto más anestésico un cuerpo cuanto más elevado es su coeficiente. Como la urea tiene un coeficiente de partición débil, es poco anestésica, pero sí narcótica a grandes dosis.

¿DE DÓNDE PROVIENE LA UREA?

La mayor parte de la urea que eliminamos por la orina proviene de los alimentos que ingerimos; una pequeña proporción se origina en nuestro propio organismo.

La urea representa el producto último de descomposición de las substancias albuminoideas: es el desecho, la parte no utilizable de los alimentos proteicos.

El origen alimenticio de la urea se demuestra porque en condiciones normales y con riñones sanos, cuantos más albuminoides se ingieren tanto más sube la proporción de la urea en la orina.

El origen interno de urea formada a expensas de nuestros propios tejidos, está demostrado por la eliminación urinaria de urea en casos de ayuno prolongado.

Se creyó durante algún tiempo que la urea se formaba en el riñón, porque por este órgano se eliminaba; más adelante se le dió al hígado el papel preponderante; hoy se piensa que todos los tejidos contribuyen a la formación de la urea.

Evidentemente, son las materias proteicas las productoras de la urea; pero hay que hacer notar, antes de seguir adelante, que no todo el nitrógeno que re-

sulta de las transformaciones de las substancias albuminoideas se elimina en forma de urea. Una pequeña parte de él se elimina bajo otra forma. Claro está, que el nitrógeno de la urea representa la mayor parte (84 a 87 por 100, según von Noorden); el resto se reparte en amoníaco, creatina, ácido úrico y bases púricas, etcétera.

La molécula albuminoidea está compuesta de varios grupos de elementos: grupo sulfurado, grupo cromatogénico, grupo hidrocarbonado y grupo de los ácidos aminados, que es el más importante y el que más nos interesa.

Bajo la influencia de los fermentos proteolíticos de los tejidos, esta molécula albuminoidea se disloca y los grupos aminados son puestos en libertad; una pequeña parte de ellos se eliminan en este estado por el riñón, pero la mayor proporción sufre todavía una serie de descomposiciones para llegar a dar como productos finales, urea (en gran cantidad), ácido carbónico, agua y amoníaco.

Para unos, los ácidos aminados, puestos en libertad por la acción de los jugos digestivos, se reconstituirían en el intestino en agrupaciones nuevas, dando las albúminas propias de cada especie. Y serían estas albúminas las que, puestas de nuevo en circulación, sufrirían en el hígado y en los diferentes tejidos las transformaciones necesarias para llegar a la urea.

Para otros, los ácidos aminados absorbidos se dividirían en dos grupos: unos servirían para formar las albúminas propias del sujeto; otros, la mayor parte, su-

frirían las descomposiciones necesarias para llegar al estado de urea.

La transformación final de estos ácidos aminados en urea se explica por diversos mecanismos, a saber: Por la influencia de los fermentos, el nitrógeno de los ácidos aminados se transforma en amoníaco, y el resto de la molécula en un ácido graso que es después oxidado y transformado en anhídrido carbónico y agua. El amoníaco formado se divide en dos partes: una, pequeña, que pasa a la circulación y se elimina en forma de sales amoniacales, y otra, mucho mayor, que se transforma en urea, o por síntesis directa, combinándose con el ácido carbónico, o por síntesis indirecta, formando primero carbonato amónico, que por deshidratación se transformaría en urea.

Hay otro mecanismo, y es que los ácidos aminados den por oxidación carbonato amónico, el cual, por deshidratación, se convierte en urea.

Está también demostrado, por otra parte, que uno de los ácidos aminados, la arginina, da urea por hidratación a expensas de la arginasa, un fermento hepático.

La importancia de los aminoácidos en la génesis de la urea y el papel del hígado en estas transformaciones, es innegable. En efecto: se ha visto que inyectando aminoácidos al sujeto, se aumenta la excreción de la urea. Y por el método de las circulaciones artificiales del hígado aislado, cargado de aminoácidos, se demuestra asimismo que la introducción de estas substancias aumenta la proporción del órgano en urea.

Hemos visto que el amoniaco era un estado intermediario de la transformación de los aminoácidos hasta llegar a la urea, y que las sales amoniacales formadas (carbonato amónico, según la teoría más reciente), eran las que, finalmente, daban la urea; esta transformación tendría también lugar en el hígado, como lo demuestran los siguientes experimentos: Haciendo circulaciones artificiales de sangre desfibrinada cargada de sales amoniacales orgánicas a través del hígado, se ve que aumenta la cantidad de urea de esta sangre; inyectando carbonato amónico, se aumenta la urea de la sangre; pero esto no sucede si se hace la exclusión del hígado por la ligadura de sus vasos.

Muy en litigio ha estado la cuestión de saber si el ácido úrico, que se consideraba como un producto imperfecto de elaboración de las albúminas, podía transformarse en urea.

En primer lugar, está hoy perfectamente demostrado que el ácido úrico y las bases púricas no son productos de transformación de las substancias albuminoideas propiamente dichas, sino que provienen exclusivamente del grupo nucleínico de los núcleo-proteidos (Horbaczewski). Demostración: La ingestión de albúmina aumenta la eliminación de la urea, y no tiene acción sobre la de los cuerpos xanto-úricos; la ingestión de substancias ricas en núcleo-proteidos aumenta la cantidad de cuerpos xanto-úricos.

Respecto de la formación de urea a expensas del ácido úrico, Wœhler, tratando el ácido úrico por ácido nítrico, obtuvo urea; y se ha demostrado más reciente-

mente que una parte del ácido úrico formado en las transformaciones digestivas, a expensas de las bases púricas, se elimina así por la orina, pero otra parte se hidroliza y transforma en urea en el hígado. La demostración de ello está en que la ingestión (en animales en estado de equilibrio azoado) de uratos o de bases xánthicas aumenta la cantidad de urea excretada. Y por las circulaciones artificiales, a través del hígado, de sangre desfibrinada cargada de uratos, se ve que una parte de estas sales se convierte en urea.

El individuo, normalmente, está en equilibrio azoado; es decir, que elimina tanto más nitrógeno cuanto más ingiere.

Pero, por diversas influencias, pueden suceder dos cosas: que se elimine menos ázoe del que se ingiere; que se elimine más ázoe del que se ingiere. Lo primero puede resultar de una falta de poder de eliminación, o de una fijación del nitrógeno por los tejidos, para sus necesidades. Lo segundo será debido, o a una descarga ureica por retención anterior, o a una desasimilación de las albúminas del organismo.

Ahora bien, siendo la urea el término final de la transformación de las materias albuminoideas, como hemos dicho, la relación entre el nitrógeno de la urea y el nitrógeno total medirá el grado de utilización de las albúminas por el organismo; es decir, que en caso de una utilización perfecta de los elementos nitrogenados, la relación del nitrógeno ureico al nitrógeno total debe aproximarse a la unidad.

Esta relación, que se aprovecha en la clínica, se llama

coeficiente azotúrico, y para obtenerlo no hay más que dosificar la urea de la orina (1) y el nitrógeno total separadamente y dividir el uno por el otro.

Se expresa: $\frac{NU}{NT}$, y su valor medio es de 83.

En estado normal, este coeficiente tiene un valor más elevado cuando se abusa del régimen de carne; y tiende a bajar, por el contrario, con el régimen vegetariano.

En estado patológico, este coeficiente debe traducir los trastornos del metabolismo azoado; es decir que en un organismo en el que los desdoblamientos necesarios para llegar a la urea sean menos perfectos, la relación será menor, se elevará la proporción de nitrógeno de las substancias no transformadas completamente, en relación con el trastorno nutritivo, y el coeficiente bajará.

Este coeficiente tiene una gran causa de error, y es la siguiente: en la dosificación del nitrógeno total comprendemos el nitrógeno del ácido úrico, cuerpo que ya sabemos que no es un producto incompletamente transformado de las materias albuminoideas, sino que tiene un origen endógeno.

Por ello, otros coeficientes se han estudiado para medir el grado de utilización orgánica.

Así, la relación de la urea a las materias orgánicas:

$\frac{U}{EO} = 89$ (coeficiente de utilización orgánica).

El coeficiente de Mailllard, que mide, según él, la imperfección ureogénica:

(1) Con la cifra de urea en orina se calcula el nitrógeno ureico.

$$\frac{\text{N. amoniacal} + \text{N. aminado}}{\text{N. ureico} + \text{N. amoniacal} + \text{N. aminado}}$$

Para Lantzenberg, este coeficiente mediría la acidosis mejor que la ureogenesis, puesto que cada molécula de amoníaco urinario equivale a una molécula de ácido que ha venido a saturar, y cada grupo aminado traduce la existencia del grupo carboxílico de un aminoácido, que es también un agente de acidosis.

El coeficiente de Bouchard, o relación del carbono total al nitrógeno total, también se ha usado; parece variar en sentido contrario a la actividad del hígado.

Se expresa: $\frac{\text{carbono total}}{\text{nitrógeno total}}$

Otras relaciones, como la del ácido úrico a la urea, o la de los cuerpos púricos a la urea, miden la desasimilación de las materias nucleínicas.

Dependen estos coeficientes de la riqueza en el régimen de compuestos albuminoideos y fosforados.

Dos palabras, para terminar este capítulo, acerca de los trastornos en el metabolismo del nitrógeno. Nos referimos a la hiperazoturia y a la hipoazoturia.

Ya antes hemos dicho algo de esto. Puede haber trastorno por exceso o por defecto.

La excesiva cantidad de urea de la orina reconocerá dos orígenes, o mejor, tendrá dos significaciones: unas veces habrá hiperazoturia porque el sujeto ingiera con los alimentos gran cantidad de albúmina. Así sucede en los glucosúricos, que excretan gran cantidad de urea porque toman demasiados alimentos proteicos. Lo mismo pasa con los diabéticos azotúricos, cuyo ázoe

ingerido, en la mayor parte de los casos, da cuenta de la gran proporción de urea encontrada en la orina.

De modo que estos casos se catalogan con el nombre de hiperazoturias falsas o fisiológicas; es decir, aquellas hiperazoturias que dependen exclusivamente de la alimentación.

Hay otros casos de hiperazoturia que traducen una desasimilación excesiva de los tejidos, una proteolisis por autofagia. (Recuérdese lo que hemos dicho al principio de este capítulo acerca de los orígenes de la urea.) Hay algunas hiperazoturias de éstas verdaderas, que no tienen nada que ver con la alimentación, que producen una caquexia progresiva y graves trastornos. Estas responden a una excesiva desasimilación de los tejidos.

Punto por punto, podemos decir lo mismo de las hipoazoturias; es decir, de la poca cantidad de urea encontrada en la orina.

Habrá hipoazoturias que dependerán de que el sujeto ingiera pocos alimentos nitrogenados.

En otros casos dependerá, evidentemente, de trastornos en la formación de la urea.

Y, finalmente, otras veces no dependerá, ni de que el sujeto tome pocos alimentos albuminoideos, ni de que la formación de la urea esté trastornada por afecciones hepáticas u otras, sino que traducirá un estado de retención ureica; es decir, que no se eliminará porque se retiene en la sangre, porque el riñón no la excreta.

Y esto nos lleva a tratar en el capítulo siguiente del modo de eliminación de la urea por el riñón.

III. EL RIÑÓN Y LA UREA

LA ELIMINACIÓN DE LA UREA: SUS LEYES. CONSTANTE DE AMBARD

De las substancias que el riñón elimina con la orina se pueden hacer dos grupos: Unas substancias no son concentradas por el riñón; es decir, que se eliminan por la orina a la misma concentración que se encuentran en la sangre. Son los alcoholes etílico, metílico y propílico, la acetona y el cloroformo, substancias a las cuales Chabanier propone llamar *difundidas* o *difusibles*. Hay otro grupo de substancias, todas las demás, que son concentradas por el riñón al ser eliminados por la orina, tales como la urea, el cloruro de sodio, la glucosa, etc. Y de este segundo grupo de cuerpos se hace una subdivisión: *substancias con umbral de excreción* y *substancias sin umbral de excreción* (1).

(1) Traducimos *por umbral de excreción* la expresión francesa *seuil d'excretion*, aun teniendo la sospecha vehemente de que *umbral*, en castellano, no significa exactamente lo que *seuil*, en francés, aunque tomadas a la letra se correspondan bastante bien las dos palabras en los diccionarios. SEUIL: *piéce de bois ou de pierre qui est au bas de l'ouverture d'un porte et qui la traverse.* UMBRAL: *parte inferior o escalón, por lo común de piedra y contrapuesto al dintel, en la puerta o entrada de cualquier casa.*

Nosotros nos hemos quedado con la palabra umbral fijándonos en lo que ocurre con la expresión, ya clásica en castellano, *umbral de la conciencia,*

Las primeras (substancias con umbral de excreción) se caracterizan porque no son eliminadas por la orina hasta tanto que su proporción en la sangre alcanza un cierto límite. Pasado este límite, este aumento de proporción de la substancia en la sangre, su eliminación por la orina empieza.

Y cesa la eliminación urinaria cuando la proporción en la sangre baja por debajo de este límite. La glucosa pertenece a este grupo de substancias, y decimos que tiene un umbral de excreción de 3 por 1.000. ¿Qué quiere decir esto? Esto quiere decir, que hasta tanto que la cantidad de glucosa en la sangre no sobrepase de tres gramos por litro, no empezará la glucosuria; es decir, no empezará a eliminarse glucosa por la orina, y cuando la concentración de glucosa en la sangre baje a menos de 3 por 1.000, la glucosuria desaparecerá.

A este grupo pertenece también el cloruro de sodio y otras substancias útiles al organismo. Es decir, que las substancias con umbral de excreción son aquellas cuya eliminación no empieza hasta que su concentración en la sangre alcanza un cierto límite, y que son útiles a la vida celular.

Y, por fin, el último grupo, las substancias sin um-

que sirve para distinguir, como todos saben, las impresiones que nos llegan de fuera en dos clases: aquellas de las cuales no nos damos cuenta (caen por debajo del umbral de la conciencia), y otras, de las que tenemos perfecto conocimiento (están por encima del umbral de la conciencia).

¿Sería más apropiada la palabra dintel? No lo creemos. Y abrigamos, por otra parte, la esperanza de que con esta explicación se entenderá bien lo ue *seuil* significa.

bral de excreción, son aquellas que tienden a eliminarse por el riñón constantemente, cualquiera que sea la concentración a que se encuentren en la sangre.

Son substancias excrementicias, inútiles a la vida celular. A este grupo pertenece la urea.

De modo que, desde el punto de vista de su eliminación, *la urea es una substancia sin umbral de excreción, e inútil para la vida celular.*

Vemos por estos datos que cada una de las substancias contenidas en la sangre es por sí misma su propio excitante secretorio normal, y que la tan debatida cuestión del papel del sistema nervioso en la secreción renal (nervios secretores) pierde terreno.

Claro es que conociendo el papel de los nervios excito-secretores de la parótida y de la submaxilar, se pensó que debía haberlos también para el riñón; pero ya Cl. Bernard emitió la idea de que «el sistema nervioso no interviene directamente en la secreción renal propiamente dicha; puede hacerlo de una manera indirecta, por variaciones de circulación renal merced a fenómenos vasomotores».

Otros autores, más recientemente (Jungmann y Meyer), demostraron que el sistema nervioso interviene en la secreción renal de distinto modo que por fenómenos vasomotores. Interviene sobre los umbrales de excreción (1).

Ahora bien; si cada una de las substancias contenidas en la sangre es su propio excitante secretor nor-

(1) Todos los detalles referentes a estos asuntos, serán desarrollados en el libro de esta misma colección que se ocupa de fisiología renal.

mal para su eliminación por la orina, forzoso es admitir un papel humoral en la secreción renal, factor admitido modernamente.

Pero entiéndase que este papel humoral es distinto de los demás estudiados en fisiología digestiva, por ejemplo. Allí vemos que hay unas substancias que condicionan la secreción, pero que son distintas de las substancias segregadas; hay un intermediario entre el órgano que segrega y la secreción. En el riñon, no. En el riñón, la propia substancia que se segrega es la que condiciona y preside a la secreción.

La eliminación de la urea es lo que nos interesa en esta monografía. Veamos cómo puede hacerse su estudio.

Ya desde antiguo, los autores que intentaron estudiar seriamente la eliminación ureica pensaron que debía existir una relación entre la urea de la sangre y la urea de la orina. Algunos llegaron a decir que de dos volúmenes iguales de orina y de sangre, había tantos gramos de urea en orina como centigramos de la misma substancia en la sangre (Chalvet).

Gréhant, en el mismo sentido, comparaba la cantidad de urea en sangre con la cantidad de urea en 100 centímetros cúbicos de orina.

León Bernard, en su tesis, se expresaba en el mismo sentido, diciendo que había que comparar la urea de la sangre a la urea de la orina.

Otro grupo de investigadores siguieron la vía más sencilla, o sea estudiar la eliminación ureica urinaria comparándola con la cantidad de albuminoideas inge-

ridos; es decir, comparar lo ingerido con lo eliminado. Para que esto diese resultados prácticos, se necesitaría conseguir previamente el equilibrio azoado, cosa no fácil; y además, otro error grave surge del hecho de que, tanto en estado normal como en el de enfermedad (nefritis), la eliminación azoada tiene como característica el ser muy inestable.

La prueba de azoturia alimenticia de Achard y Paisseau, está basada en el hecho de que en un nefrítico a régimen fijo, eliminando urea sólo por la orina (es decir que no haya pérdida de urea por diarrea, vómitos, sudores, etc.), la eliminación de la urea urinaria es paralela a la eliminación global de los otros elementos azoados, y en que, aumentando en un nefrítico la cantidad de albuminoides de su régimen alimenticio, la urea de la orina aumenta menos rápidamente en los días siguientes en el individuo nefrítico que en el sano.

Achard y Paisseau dan 20 gramos de urea, en su prueba de azoturia alimenticia. En un individuo normal, dicha urea se elimina muy prontamente; en el nefrítico crónico la eliminación es tardía y no completa.

Si los nefríticos tuviesen una eliminación ureica regular, este procedimiento de Achard y Paisseau sería excelente. No lo es porque, como hemos dicho antes, lo que caracteriza la eliminación ureica en el nefrítico es su irregularidad.

Widal y Javal seguían otra vía diferente. Comparaban la cantidad de urea en sangre con la cantidad de nitrógeno contenido en el régimen alimenticio, lo cual

supone ya una gran precisión y una gran clarividencia en la manera de abordar el problema.

Dijeron: «Para triunfar de la resistencia que los riñones oponen al paso de la urea, la sangre se sobrecarga de una cierta cantidad de esta substancia. Por una adoptación automática, la sangre se pone en un estado de presión ureica cuya proporción varía según el grado de la lesión renal y la cantidad de albúmina ingerida. Hemos comprobado que para una misma dosis de albuminoides ingeridos, el grado de retención ureica en la sangre es una cifra bastante constante. Esta cifra varía según la permeabilidad de los riñones para la urea.»

De modo que, en definitiva, los autores, hasta Ambard, estudiaron: unos, lo ingerido y lo eliminado comparativamente; otros, comparaban la concentración ureica sanguínea con la concentración ureica urinaria; otros, la concentración ureica sanguínea con la cantidad de nitrógeno de la alimentación.

Pocos estudiaron la concentración ureica sanguínea comparándola, no con la concentración urinaria, sino con su eliminación por el riñón en la unidad de tiempo. Y aquí es precisamente en donde estaba la clave del problema. Y esta es la gran originalidad de los estudios de Ambard.

Para estudiar con fruto la eliminación de la urea son precisas diversas condiciones. En primer término, es necesario ponerse en condiciones experimentales siempre idénticas, o sea hacer el estudio sistemáticamente en el mismo sujeto.

En segundo lugar, hay que tener en cuenta los dos

factores que intervienen en la eliminación, a saber: la cantidad de urea en la sangre y la concentración de la urea en orina.

El factor sanguíneo es imprescindible tenerlo en cuenta. La concentración igualmente, puesto que la eliminación global de la urea guarda una estrecha relación con la concentración a que se elimina. Ejemplo: En las poliurias disminuye la concentración ureica, pero si se tiene en cuenta la eliminación global se ve que ésta aumenta tanto más cuanto más grande sea la poliuria.

De modo que los factores que habrá que tener en cuenta para estudiar la eliminación de la urea son: Concentración de la urea en la orina, concentración de la urea en la sangre.

Es preciso estudiar con todo detalle estos factores.

CONCENTRACIÓN UREICA URINARIA

Se llama concentración de una substancia en un solvente la cantidad de dicha substancia contenida en un volumen de solvente. Como, generalmente, el volumen a que nos referimos es el litro (los alemanes se refieren mucho a 100), se llamará concentración de la urea en la orina la cantidad de urea encontrada por litro de orina. Es decir, que si en una dosificación de urea en la orina hallamos que ésta tiene 12,65 gramos de urea por 1.000, diremos que la concentración ureica urinaria es de 12,65.

Estamos tan acostumbrados a juzgar del valor de la

suficiencia funcional de un riñón por el estudio de la concentración, que es lógico preguntarse cuál será la significación de este término de concentración.

En efecto: al leer un análisis de orina y encontrarnos una concentración baja pensamos automáticamente que el riñón funciona mal, y si la concentración es elevada pensamos lo contrario.

Como dijimos en la primera parte, esto no es verdad, tomado así, en términos generales. Veamos el valor que hay que concederle.

Nosotros sabemos que la concentración de una substancia en la orina está condicionada de una manera principal por la cantidad de agua que el riñón segrega, y, a su vez, esta segregación acuosa está influída, en cierto modo, por la circulación renal.

El riñón toma de la sangre las diversas substancias que elimina con la orina. Reduciéndonos a la urea, que es lo que estudiamos, vemos que en la sangre se encuentran cantidades de esta substancia, que varían entre 0,20, 0,30 gramos por 1.000. Y en la orina, la cantidad de urea encontrada es de 18 a 22,24 gramos por 1.000. De donde se deduce que el riñón concentra de un modo enérgico las substancias que encuentra en la sangre para eliminarlas por la orina, de 0,20 gramos por 1.000 de urea en la sangre a 20 gramos por 1.000 en la orina.

El riñón, pues, concentra, y concentra tanto más cuanto más potencia funcional tiene.

Ahora bien; en el estudio de la concentración hay que tener en cuenta otras circunstancias, entre ellas la

cantidad de orina que elimine el sujeto. En efecto: si un sujeto orina mucho, la concentración ureica bajará, sin que de esta baja de la concentración pueda deducirse que el riñón funciona peor.

Por esto, siendo el trabajo de concentración el verdadero trabajo cualitativo del riñón, Papin y Ambard estudiaron sistemáticamente la mayor concentración a la que puede el riñón segregar una substancia, y a esta concentración la llamaron concentración máxima.

De modo que habrá dos concentraciones ureicas: una, la fortuita; es decir, la concentración observada en un análisis de orina, sin sujetarse a condiciones experimentales determinadas; y otra, la concentración máxima, o sea la mayor concentración a que el riñón puede eliminar la urea, con sujeción a determinadas condiciones.

Y salta ya a la vista la diferente importancia de uno y otro dato. La concentración fortuita, de por sí, no tiene apenas valor, estando sujeta a muchas variaciones que no dependerán del riñón (alimentación, bebidas, etc.). La concentración máxima, por el contrario, medirá la potencia funcional del riñón, el grado máximo a que el órgano puede llegar en su trabajo de concentración; medirá, en suma, el trabajo cualitativo del riñón.

Muchos autores conceden grandísima importancia al estudio de la concentración ureica aislada, como indice del valor funcional del riñón.

Ya sabemos lo que hay que pensar de la concentración global, de la concentración encontrada en un aná-

lisis de orina hecho corrientemente. Esta concentración, como hemos dicho antes, no es un dato fijo y de valor: es eminentemente variable de un día a otro; depende de la alimentación y de las bebidas que tome, y aunque se podría intentar hacer una corrección del volumen de las orinas, esto es prácticamente imposible, puesto que los trabajos experimentales han demostrado que el sujeto sano ingiere mucha más cantidad de agua que necesita para la diuresis fisiológica. Por esto, en análisis global, la concentración que tiene importancia es la concentración máxima.

En Cirugía urinaria, cuando se hace el estudio separado de las orinas recogidas por cateterismo ureteral, tiene más importancia la cifra de la concentración fortuita.

En efecto: comparando la concentración del riñón derecho y la del izquierdo en la misma unidad de tiempo, es decir, cuando ha pasado por los dos riñones la misma sangre, aquel de los dos que concentre más será el mejor (1); de modo que, desde el punto de vista comparativo, la concentración nos dirá cuál de los dos es mejor, pero no resolveremos los demás problemas que hay que tener en cuenta cuando se trata de extirpar un riñón. No basta saber que un riñón es mejor que el otro. Hay que investigar además el grado de lesión del riñón enfermo y hasta qué punto el supuesto sano es capaz de subvenir a las necesidades de la vida, después de la nefrectomía.

Estos datos son los que parece que se pueden resol-

(1) Y esto bajo ciertas condiciones y con algunas reservas.

ver por el estudio comparado de la urea de la sangre y de la urea de la orina, aunque Cathelin diga que es una herejía científica el sostener que la cantidad de urea no tiene por sí misma ninguna significación si no se la compara con la cantidad de urea contenida en la sangre.

Nosotros creemos, como la mayoría de los autores, que la concentración fortuita tiene escasa significación en análisis global de orina, y en orinas separadas tiene el valor de decir qué riñón es el mejor, o el menos enfermo, pero por sí sola no resuelve los demás problemas que se plantean con motivo de la Cirugía renal.

En cambio, la concentración máxima tiene un real valor y constituye un criterio de apreciación de gran importancia. Califica la potencia de concentración del parénquima renal.

Por esto es necesario estudiar con algún detalle todo lo que se refiere a la concentración máxima.

Pero antes queremos llamar la atención acerca del valor que este trabajo de concentración que el riñón posee (tan bien estudiado en estos últimos tiempos), tiene en apoyo de la teoría de la función glandular del riñón.

Todos sabemos las hipótesis emitidas simultáneamente por los experimentadores considerando al riñón como una glándula o como un filtro, respectivamente (Ludwig, Lamy, Mayer, etc.).

Claro es que actualmente estas discusiones tienen menos valor que antes porque cada vez se van borrando

más los límites (antes tan marcados) que separan un fenómeno físico de un fenómeno vital.

Pero de todos modos, lo que sí puede afirmarse, sin entrar en el detalle de las teorías emitidas, es que un filtro ordinario no es capaz de realizar el trabajo de concentración que el riñón hace.

Los trabajos de química física, por el estudio de los fenómenos de absorción de los filtros polarizados, podrían explicar, como quiere Ambard, esta labor de concentración del filtro renal. Y, además, estos mismos trabajos tienden a borrar las diferencias tan profundas que había antes entre un fenómeno de filtración y una función glandular.

Pero volviendo a la *concentración máxima*, veamos cómo se puede obtener experimentalmente y qué datos nos proporciona.

La concentración máxima ureica puede obtenerse en el perro y en el hombre.

Ambard y Papin, que la han estudiado en el perro, describen así la técnica: «Consiste en someter al animal al régimen siguiente: carne cruda, de 40 a 50 gramos por kilo de peso del animal, y agua a voluntad.»

Los mismos autores aconsejan tomar ciertas precauciones para hacer estos estudios.

Importa, en primer término, que el animal sometido a estas pruebas no derrame el agua al beberla, porque en este caso, el agua vertida se mezclaría a la orina, diluyéndola, y se falsearía el resultado. Para evitar este inconveniente, el cacharro donde está el agua que el animal beberá debe tener una forma cilíndrica, lleno de

agua solamente en su parte inferior y será de tal cabida que permita la introducción del hocico del animal.

Como está muy bajo el nivel del líquido, el perro, para beber, mete mucho el hocico y no derrama nada al exterior.

Con las orinas también es necesario tomar precauciones por la gran facilidad con que fermentan las orinas de los animales. Esto se evita poniendo un cristalito de timol o un poco de cloroformo en el recipiente de la orina.

Nosotros no hemos hallado la concentración máxima de la urea en perros, pero los autores que la han estudiado, hablan así:

Ambard y Papin. Perro cuyo peso es de 9,400 kilos. Antes de ser sometido al régimen de carne, la cantidad de orina de veinticuatro horas es de 500 a 700 centímetros cúbicos y la concentración ureica es de 15 a 18 por 1.000.

Se le empezó a dar 60 gramos de carne por kilo de animal, y entonces el volumen de las orinas sube, oscilando entre 220 y 410, y la concentración va subiendo desde el primer día del régimen (40 por 1.000) hasta el octavo, que llega a alcanzar 116,7 por 1.000. Luego baja y se mantiene en 112 y 113.

En una observación de André Weil, en las mismas condiciones que los otros experimentadores (da sólo 40 gramos de carne por kilo de perro), la mayor concentración fué de 106 por 1.000, y en otra de Morel y Chabanier, dando también 40 gramos por kilo de animal, fué de 70,6 por 1.000.

Con este régimen, pues, se consigue hacer orinar al perro la urea a una concentración que ya no se puede sobrepasar aunque se aumente la cantidad de carne.

Luego insistiremos sobre esto.

Hemos de transcribir la observación que hace Ambard acerca de los estudios en perros, para los que intenten repetir estos experimentos, y es la siguiente: A veces sucede que en el curso del experimento, la concentración, que había ido subiendo paulatinamente, baja de repente y ya no vuelve a subir más. Se ha observado esto precisamente cuando el régimen de carne era excesivo, y se ha visto que al mismo tiempo que esta caída de la concentración los animales presentaban trastornos digestivos con fenómenos diarréicos.

Ambard explica este hecho por el desarrollo de una nefritis en el animal, provocada por el abuso de la carne. Y en apoyo de esta interpretación está el hecho de que los trastornos desaparecían y la concentración volvía a subir cuando al animal se le suprimía la carne y se le sometía a un régimen de sopa.

Y para evitar estas nefritis, aconseja no pasar de la cantidad de 40 gramos de carne por día y por kilo de peso.

En el hombre, el estudio de la concentración máxima puede hacerse de dos maneras: Una consiste en disminuir mucho las bebidas y dar urea en dosis fraccionadas, con objeto de aumentar su eliminación, y que el riñón la concentre al máximum.

Otro procedimiento consiste en someter al individuo, durante algunos días, a un régimen de leche coagulada con azúcar.

La prueba consiste «en hacer ingerir al sujeto, cada día, el coágulo de tres a cuatro litros de leche, eliminado el suero, y adicionado de azúcar. La leche fresca se pone a coagular y se filtra por un paño fino. Al coágulo se le añade azúcar en polvo, a razón de 30 a 40 gramos por litro de leche. Se puede aromatizar con azahar o vainilla. El sujeto ingiere el coágulo sin beber durante los dos primeros días; hacia el tercero, se le permite beber agua en pequeñas cantidades».

Así como el régimen primero es muy difícil de seguir por lo molesto, éste es de una ejecución sencilla y no molesta nada.

Lo sabemos por experiencia propia, como ahora veremos.

Con este régimen, Ambard ha observado a un sujeto durante seis días, y ha visto subir progresivamente la concentración ureica urinaria de 34 que era el primer día hasta 56,7 el tercero, manteniéndose los días restantes entre 54, 55 y 56 por 1.000.

De modo que la concentración máxima se alcanzó al tercer día del régimen.

Nosotros hemos hecho esta prueba en nosotros mismos. Durante cinco días seguidos nos hemos alimentado con cuatro litros de leche coagulada, analizándonos la orina, desde el punto de vista de la concentración ureica, tres veces los dos primeros días, cada hora el tercero, y tres veces los dos últimos.

Para coagular la leche nos hemos servido de la flor de alcachofa (1). Le hemos añadido azúcar. Hasta

(1) También se coagula muy bien con la Pegnina Rogier.

el tercer día no hemos bebido, por no haber tenido sed.

He aquí el resultado:

	Cantidad de orina	Concentración ureica
3 Marzo. (Empieza el régimen).	1.600 c. c.	24,68 ‰
4 »	1.000 »	32,19 »
5 »	965 »	36,41 »
6 »	824 »	37,00 »
7 »	820 »	37,18 »
8 »	900 »	36,85 »

Como se ve, el tercer día se consiguió la concentración máxima, puesto que en los siguientes se ha mantenido entre 36 y 37.

¿Cómo nos convenceremos de que esta concentración obtenida en el animal y en el hombre, en esta forma, es la concentración máxima?

En el perro, una vez obtenida la concentración máxima, se ve que ésta no varía aunque el animal tome más o menos carne.

Se puede, sí, aumentar la excreción total de urea haciendo inyecciones de esta substancia al animal, pero la concentración permanece fija.

Aun privando al animal de beber, con lo cual se aumenta artificialmente, como se comprende, la concentración de la urea, vemos que no se puede sobrepasar

la concentración. El animal orinará menos, pero su concentración máxima no varía.

Ambard relata la siguiente observación, que es típica.

Un sujeto tiene en su sangre 0,40 gramos de urea por litro. Se le somete al régimen de la leche cuajada y se le priva de bebidas.

	Cantidad de orina	Concentración ureica
27 Abril. (Empieza el régimen) .	1.200 c. c.	29,10 ‰
28 »	1.000 »	31,25 »
29 »	1.000 »	34,00 »
30 »	1.000 »	36,60 »

El día 30 de Abril se vuelve a hacer otra dosificación de urea en la sangre y se encuentra 0,94 por 1.000.

«Esta última observación, dice Ambard, nos parece muy característica. El sujeto, para eliminar su urea, tendría necesidad de beber; se priva de beber, y, por consiguiente, acumula la urea en su organismo. Pero, a pesar de esta restricción de bebidas, vemos que no sobrepasa la concentración de 36,6, vecina de la que habrá adoptado espontáneamente (34,0) desde el tercer día, cuando no tenía sed.»

La concentración máxima traduce la calidad del parénquima renal, y es independiente de la cantidad de urea eliminada, de la cantidad de parénquima renal, del sistema nervioso y de los otros componentes de la orina, dice Ambard.

Como función de calidad del parénquima renal, quiere decir que cuando la concentración máxima baje mucho de su cifra normal, hay que presumir una lesión del riñón.

He aquí algunos ejemplos experimentales tomados de los autores.

Papin y Ambard han estudiado en perros la caída de la concentración máxima, a consecuencia de nefrectomías. Esta caída de la concentración ha durado de ocho a diez y siete días.

En otros casos han observado una caída de la concentración máxima, que ha durado diez y ocho días, a consecuencia de la ligadura de una rama de la arteria renal.

Que la concentración máxima de la urea es independiente de la cantidad de parénquima renal, lo demuestran los mismos autores (Papin y Ambard) con cuantas observaciones de perros a los que se les liga la mitad de las arterias de un riñón, y se ve que la concentración no varía.

No depende tampoco del sistema nervioso (experimentos sobre los nervios del riñón).

Es asimismo independiente de la cantidad de urea eliminada.

Esto ya lo hemos visto anteriormente a propósito de los experimentos realizados en perros a los que se les daba de 20 a 60 gramos de carne, sin que su concentración máxima variase. Variará la eliminación en la unidad de tiempo (veinticuatro horas) pero no la concentración.

Finalmente, se ha demostrado también experimentalmente que esta concentración que estudiamos es independiente de las otras substancias eliminadas simultáneamente con la orina (inyecciones de cloruro de sodio etc.) (1)

UREA DE LA SANGRE

Es otro factor que hay que tener en cuenta para estudiar la eliminación ureica urinaria. Para no incurrir en repeticiones, enviamos al lector a las páginas anteriores en que se habla de la urea.

Aquí sólo diremos que Widal y sus discípulos han demostrado que en los sujetos normales la cifra de urea en sangre oscila dentro de límites bastante fijos, y que esta cifra sube tanto más cuanto más lesionado está el riñón.

Para darnos cuenta de las causas que determinan la mayor cantidad de urea en la sangre de los sujetos patológicos, dice Chabanier, supongamos un corto número de individuos con una producción idéntica de urea, 25 gramos. Y estos individuos tienen unas constantes de 0,070; 0,140; y 0,210.

El equilibrio normal (establecido por el paso de la urea de los tejidos a la sangre y de ésta al riñón) supone una cantidad de urea en el suero de 0,35 por litro. Y se comprende que para eliminar esta misma cantidad de urea el equilibrio será mucho más alto en los sujetos de constante alta que en el sujeto normal. Y así en el

(1) Todos los detalles de fisiología normal y patológica están desarrollados en los libros especiales. Aquí no podemos sino hacer mención de ello.

que tenga una constante de 0,140 el equilibrio se hará cuando la urea de la sangre sea de 0,70, y en el que tiene la constante de 0,21 el equilibrio se mantendrá cuando la urea de la sangre sea = 1,05.

Y, por lo tanto, es fácil de comprender que un individuo tendrá tanta más urea en su sangre cuanto más enfermo esté su riñón.

En el capítulo correspondiente al valor de la Constante, nos ocuparemos más extensamente de esto.

¿CÓMO SE DEBE HACER EL ESTUDIO DE LA ELIMINACIÓN UREICA?

Sabemos que la eliminación de una substancia por la orina depende de dos elementos principales: la cantidad de substancia de la sangre y su concentración en la orina (no se refiere a la concentración máxima, sino a una concentración cualquiera encontrada, a la concentración fortuita).

De modo que habrá que estudiar comparativamente la urea de la sangre y la urea de la orina.

¿Pero qué sucede si hacemos análisis repetidos de orina y de sangre, del mismo individuo, a distintas horas del día? Sucede que las concentraciones ureicas, urinaria y sanguínea, varían de un momento a otro del mismo día y en el mismo individuo.

Ejemplo:

Pascual.

HORAS	Concentración urinaria	Azotemia
10 mañana.....	12,19 ‰	0,17 ‰
3 tarde.....	28,00 »	0,39 »
9 noche.....	16,18 »	0,23 »

Es decir, que vemos la variación de un momento a otro del día, lo mismo en la concentración urinaria que en la sanguínea.

Así, pues, para comparar tenemos que hacerlo al mismo tiempo; es decir, dosificando en la misma unidad de tiempo la urea de la orina y la de la sangre. De no hacer esto, los errores a que nos expondríamos serían muchos.

¿Cómo se corrige esto prácticamente?

Recogiendo durante un cierto tiempo la orina (de media a una hora) y en el intervalo tomando la sangre.

Vamos a hacerlo con un ejemplo práctico, y al mismo tiempo daremos nombre a todos los elementos que entran en la fórmula de Ambard.

Tenemos un sujeto, sano o enfermo, en el cual vamos a determinar su coeficiente de eliminación ureica.

1.° Le hacemos orinar todo lo que tenga gana, para que vacíe bien su vejiga (1) (ya veremos en la parte clínica y de aplicación cómo hay que hacer en los enfermos retencionistas)y anotamos la hora exactamente.

(1) Esta orina no se aprovecha.

Supongamos las diez; a las diez y cuarto se le toma sangre por punción venosa, y a las diez y media se le vuelve a hacer orinar. Y así tendremos la orina que el enfermo ha emitido en media hora y habremos tomado la sangre en el intervalo de esa media hora.

No es forzoso que se examine la orina de media hora, y hasta es mejor que sea de una hora u hora y media. Pero sí hay que saber justamente el tiempo que ha durado el experimento, para hacer los cálculos que ahora diremos.

Supongamos que el sujeto en media hora ha orinado 21 c. c. de orina. A esta cantidad se le designa por el símbolo v; de modo que v = 21 c. c.

2.° Dosificamos la urea de la orina y vemos que tiene 25,23 gramos de urea por litro. A esto se le llama C; de modo que C = 25,23.

3.° Conocemos la cantidad de orina emitida en media hora; para calcular la de veinticuatro horas, es decir, para saber el volumen teórico del día, no tenemos más que multiplicar el volumen de media hora por 48, que es el número de medias horas que tiene un día. A este volumen teórico de veinticuatro horas se le designa por la letra V; de modo que $V = v \times 48 = 21 \times 48 = 1.008$.

Ahora bien; supongamos que no hemos recogido la orina durante media hora, sino durante un número *n* de minutos. Para calcular el volumen teórico no hay más que multiplicar $v \times \frac{60 \times 24}{n} = V$

En la sangre que hemos tomado dosificamos la

urea y hallamos que tiene 0,37 gramos de urea por litro. A esto se le llama Ur; de modo que Ur = 0,37.

Y nos queda sólo un factor: la eliminación, lo que los franceses llaman *Débit*, palabra con la que hay que familiarizarse, porque tiene mala traducción.

Por *Débit* de una substancia se entiende la cantidad de esta substancia eliminada en la unidad de tiempo. La unidad de tiempo que se toma ordinariamente es el día; de modo que *Débit* de la urea se llamará a la cantidad de urea eliminada en veinticuatro horas; así no hay posibilidad de confundir este término con el de concentración. La concentración se refiere a la urea por litro; el *Débit* se refiere a la cantidad por veinticuatro horas, sea cualquiera la concentración a que se elimine. Y digo que hay que familiarizarse con el término *Débit*, porque en la fórmula de Ambard se designa por el símbolo D, de modo que, para nosotros, D = eliminación en la unidad de tiempo (veinticuatro horas).

Y como se comprende, para saber el valor de D no hay más que multiplicar el volumen grande (V) o teórico por la concentración (C); de modo que D = V × C; o sea, siguiendo nuestro ejemplo, D = 25,23 × 1.008 = 25,43; de modo que D = 25,43.

Y ya tenemos todos los factores que entran en la fórmula de Ambard, que son:

v = Volumen de orina emitida durante el tiempo que dura el experimento.

V = Volumen teórico de veinticuatro horas, calculado a base de lo emitido durante el tiempo del experimento.

C = Cantidad de urea por litro de orina, o concentración.

D = Eliminación ureica de veinticuatro horas, calculada a base del volumen teórico y de la concentración.

Ur = Cantidad de urea por litro de sangre.

Conocidos ya los factores que entran en la fórmula de Ambard, enunciemos su ley y veamos cómo se demuestra.

No hay más que una ley; lo que sucede es que ésta se descompone en otras dos, y en los libros (el mismo Ambard) hace el efecto de tres leyes.

La ley formulada por Ambard es la siguiente:

Cuando la concentración de la urea en la sangre es variable, y la concentración de la urea en la orina es igualmente variable, la eliminación ureica (Débit) *varía en razón directa del cuadrado de la concentración de la urea en la sangre, y en razón inversa de la raíz cuadrada de la concentración de la urea en la orina.*

La expresión aritmética es:

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times \sqrt{C}}{5}}}$$

El símbolo K representa la constante de excreción ureica, constante ureo-secretoria, o Constante de Ambard.

Como se ve por la fórmula de Ambard, nosotros

tenemos que conocer el valor de D (eliminación ureica) con relación a C (concentración ureica urinaria) y a Ur (concentración ureica en la sangre), o lo que es lo mismo, tenemos que averiguar el papel de estos factores, el uno respecto del otro.

Si sabemos que la eliminación ureica depende (o parece estar subordinada) de la concentración de la urea en la sangre y de la concentración de la urea en la orina, es preciso aislar, de manera experimental, el papel de cada uno de estos factores.

Así, pues, nosotros tenemos tres factores: Ur, D y C. Queremos conocer el valor de D en función de los otros dos.

Para estudiar el papel de C en relación con D, hay que hacer experimentos, siendo Ur constante.

Para conocer el papel de Ur los experimentos se harán siendo C constante (1).

La ley de eliminación ureica de Ambard se descompone en dos:

1.ª *Cuando el riñón elimina la urea a una concentración constante, esta eliminación varía proporcionalmente el cuadrado de la concentración de la urea en la sangre.*

Esta ley tiende a demostrar la relación que hay entre Ur (urea de la sangre) y D (eliminación ureica), y para demostrar esta relación, el problema experimental consiste en realizar una concentración constante de la urea en la orina, con valores diferentes, en cada experimento, de D y de Ur.

(1) Ya que no podemos eliminar estos factores.

Para conseguir esta concentración ureica constante y necesaria es preciso hacer un primer recogido simultáneo de sangre y de orina, como hemos dicho antes, y luego dar cantidades crecientes de urea en substancia, en volúmenes variables de agua. Y además, hecho esto, hacer recogidas continuas de orina, de media en media hora, hasta que las variaciones de concentración nos hagan sospechar que se tiende a la constancia. Entonces se toma la sangre.

Estos experimentos, que son bastante delicados, han sido repetidos por diferentes experimentadores (nosotros entre otros) y se ha podido, gracias a ellos, demostrar que la relación entre la urea de la sangre y la eliminación ureica, a concentración constante, es una ley al cuadrado, o que los *débits* (la eliminación) son proporcionales a los cuadrados de las azotemias.

Ya sabemos que se dice que dos cantidades son proporcionales cuando una de ellas es igual a la otra multiplicada por un número constante; es decir, por un número que tiene siempre el mismo valor. Decir, por tanto, que los *débits* son proporcionales a los cuadrados de las azotemias, ello significa que obtenido experimentalmente el valor de la azotemia, o urea de la sangre, bastará elevar al cuadrado dicho valor, y multiplicarle por un número fijo, para obtener el valor del *débit* correspondiente, o también que, obtenido experimentalmente el valor del *débit*, bastará extraer la raíz cuadrada de su valor y multiplicarla por un número fijo para obtener el valor de la azotemia correspondiente, siendo en todos estos experimentos, C constante.

Y así observamos que si suponemos Ur igual a la unidad, resulta D = 200; si suponemos Ur = 2, resulta D = 200.4; es decir, un valor para D cuatro veces mayor que el anterior; si suponemos Ur = 3, resulta D = 200.9; o sea un valor nueve veces mayor que el primero, y así sucesivamente. Por lo tanto, podemos decir que cuando el valor de Ur se hace doble, el del D correspondiente se hace cuatro veces mayor, y que cuando aquél se hace triple, el de éste se hace nueve veces mayor; y, en consecuencia, que cuando la Ur varía como los números 1, 2, 3, 4, el D correspondiente lo hace como los números 1, 4, 9, 16.

Como esto es fundamental, damos aquí los mismos ejemplos de Ambard y sus palabras, y luego escribiremos los casos de André Weil, Chabanier y los nuestros, que demuestran esta ley.

EXPERIMENTOS DE AMBARD Y MORENO

Duración del experimento	Orina emitida	Volumen referido a las 24 horas	Concentración	Urea referida a las 24 horas	Urea del suero
60′	36,7 c. c.	881 c. c.	34,0 ‰	30 gramos	0,36 ‰
60′	76,0 »	1.824 »	33,0 »	60 »	0,50 »
30′	53,2 »	2.555 »	36,0 »	92 »	0,63 »
30′	120,8 »	5.797 »	34,5 »	200 »	1,00 »
Tiempo del recogido de orina	Volumen emitido durante el experimento	Volumen teórico de 24 horas	Urea por litro de orina	Eliminación ureica urinaria o *débit*	Azotemia

Si escribimos enfrente uno de otro, dice Ambard, los *débits* y los cuadrados de las azotemias, tendremos el cuadro siguiente:

Débits	Ur^2
30	$0,36^2 = 0,121$
60	$0,50^2 = 0,250$
92	$0,63^2 = 0,396$
200	$1,00^2 = 1.000$

Y multiplicando el cuadrado de las azotemias por 200, con objeto de igualar los dos últimos términos del cuadro, tendremos:

Débits	$Ur^2 \times 200$
30	25
60	50
92	79
200	200

Así, pues, los *débits* son proporcionales a los cuadrados de las concentraciones de la urea de la sangre.

La relación urea al cuadrado por el *débit* es una cifra constante, puesto que $\frac{1^2}{1}$ o $\frac{1}{1} = 1$; $\frac{2^2}{4}$ o $\frac{4}{4} = 1$ y $\frac{3^2}{9}$ o $\frac{9}{9} = 1$, o, del mismo modo, la urea de la sangre, dividida por la raíz cuadrada del *débit*, es una cifra constante, puesto que:

$$\frac{1}{\sqrt{1}} \text{ o } \frac{1}{1} = 1; \frac{2}{\sqrt{4}} \text{ o } \frac{2}{2} = 1, \text{ y } \frac{3}{\sqrt{9}} \text{ o } \frac{3}{3} = 1;$$

o sea, para terminar, que $\frac{Ur}{\sqrt{D}} = K$; es decir, que, obtenido el valor de Ur y el de D, la relación entre los dos es una cantidad constante.

Esto se ve prácticamente en los siguientes experimentos de André Weil, hechos en el mismo sujeto, a la misma concentración, unos en ayunas y sin beber, otros en período digestivo, otros después de ingerir urea, etc., y en estos otros de Chabanier y de nosotros mismos.

EXPERIMENTOS DE ANDRÉ WEIL

Duración	v	V	C ‰	D	Ur	K
	c. c.	c. c.				
36′	10	400	24,32	9,73	0,22	$\frac{0,22}{\sqrt{9,78}} = \frac{0,22}{3,11} = 0,07$
»	18,5	740	25,41	18,8	0,30	$\frac{0,30}{\sqrt{18,5}} = \frac{0,30}{4,33} = 0,069$
»	23	920	25,03	23,03	0,33	$\frac{0,33}{\sqrt{23}} = \frac{0,33}{4,8} = 0,068$
»	29,5	1.180	24,78	29,24	0,38	$\frac{0,38}{\sqrt{29,5}} = \frac{0,38}{5,4} = 0,07$
»	44	1.760	25,60	45,05	0,48	$\frac{0,48}{\sqrt{45,05}} = \frac{0,48}{6,72} = 0,071$
»	67	2.680	24,91	66,74	0,57	$\frac{0,57}{\sqrt{66,74}} = \frac{0,57}{8,17} = 0,069$
»	110	4.480	24,97	109,08	0,75	$\frac{0,75}{\sqrt{109,8}} = \frac{0,75}{10,47} = 0,071$

EXPERIMENTOS DE PASCUAL

Duración	v	V	C ‰	D	Ur	K
	c. c.	c. c.				
30′	23	1.104	12,15	13,41	0,22	$\frac{0,22}{\sqrt{13,41}} = \frac{0,22}{3,6} = 0,061$
»	20	960	13,12	12,59	0,23	$\frac{0,23}{\sqrt{12,59}} = \frac{0,23}{3,5} = 0,062$
»	21	1.008	25,23	25,43	0,37	$\frac{0,37}{\sqrt{25,43}} = \frac{0,37}{5,4} = 0,073$
»	24	1.152	24,95	28,74	0,41	$\frac{0,41}{\sqrt{28,74}} = \frac{0,41}{5,3} = 0,077$
»	25	1.200	31,55	37,86	0,78	$\frac{0,78}{\sqrt{37,86}} = \frac{0,78}{6,1} = 0,12$
»	85	4.080	32,12	131,04	1,15	$\frac{1,15}{\sqrt{131,04}} = \frac{1,15}{11,4} = 0,10$

EXPERIMENTOS DE CHABANIER

Duración	v	V	C ‰	D	Ur	K
	c. c.	c. c.				
30′	25	1.068	11,5	19,32	0,318	$\frac{0,318}{\sqrt{19,32}} = \frac{0,318}{4,395} = 0,072$
17′ 5″	20,5	1.686	12	20,23	0,324	$\frac{0,324}{\sqrt{20,23}} = \frac{0,324}{4,497} = 0,072$
24′	14,7	882	30,5	26,90	0,672	$\frac{0,672}{\sqrt{26,90}} = \frac{0,672}{5,185} = 0,129$
45′	37	1.184	30	35,52	0,758	$\frac{0,758}{\sqrt{35,52}} = \frac{0,758}{5,959} = 0,127$
36′ 5″	44,5	1.755	16,32	28,64	0,383	$\frac{0,383}{\sqrt{28,64}} = \frac{0,383}{5,351} = 0,071$
13′	54	5.981	16,4	98,08	0,755	$\frac{0,755}{\sqrt{98,08}} = \frac{0,755}{9,903} = 0,076$

EXPERIMENTOS DE ANDRÉ WEIL EN EL PERRO

Duración	v	V	C %	D	Ur	K
	c. c.	c. c.				
1 h. 12′	9,5	190	75	14,25	0,41	$\frac{0,41}{\sqrt{14,25}} = \frac{0,41}{3,77} = 0,108$
1 h. 6″	15	330	74,4	24,53	0,53	$\frac{0,53}{\sqrt{24,53}} = \frac{0,53}{4,95} = 0,107$
1 h.	27,5	660	75,3	49,7	0,79	$\frac{0,79}{\sqrt{49,70}} = \frac{0,79}{7,05} = 0,112$
1 h.	39,5	948	75,1	71,25	0,94	$\frac{0,94}{\sqrt{71,25}} = \frac{0,94}{8,44} = 0,111$

Para hacer estos experimentos en el perro, nada más fácil que conseguir que elimine la urea a una concentración constante. Para ello se le da carne sola y agua a voluntad. Con este régimen segrega la urea a una concentración constante. Haciendo subir la ración de carne de 20 a 60 y 75 gramos por kilogramo de peso, y aun haciéndole tomar urea en substancia, no se hace variar la concentración. Unicamente varía el valor de la urea de la sangre y la eliminación ureica en veinticuatro horas, o sea el *débit*, pero la concentración queda fija.

De modo que se puede concluir de estos experimentos en el hombre y en los animales, que, cuando el riñón elimina la urea a una concentración constante, la eliminación varía proporcionalmente al cuadrado de la concentración de la urea en la sangre; o sea que, como decimos antes, el cociente de la urea de la sangre por la raíz cuadrada del *débit* es una cifra constante:

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D}}$$

2.° *Cuando, con una concentración de urea constante en la sangre, el sujeto elimina la urea a concentraciones variables, la eliminación ureica es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de la concentración de la urea en la orina.*

O sea que los *débits* son inversamente proporcionales a los cuadrados de las concentraciones.

Según esta ley, cuando aumente el valor del *débit*

disminuirá la raíz cuadrada de la concentración de la urea en la orina.

Y, por tanto, podemos considerar que una cualquiera de ellas es igual a un número constante dividido por la otra; y podemos representar esto de la siguiente manera: $D = \frac{K}{\sqrt{C}}$, o bien $K = D \times \sqrt{C}$, que nos indica que el producto del *débit* por la raíz cuadrada de la concentración es constante.

También se puede comprender de esta manera:

Suponiendo C y D, C′ y D′ las concentraciones y *débits* encontradas en dos experimemtos diferentes, efectuados con concentración ureica sanguínea constante, debe verificarse

$$\frac{D}{D'} = \frac{\sqrt{C'}}{\sqrt{C}},$$

de donde

$$D = D' \times \frac{\sqrt{C'}}{\sqrt{C}}$$

Para comprobar experimentalmente esta ley hace falta, como se comprende, tener una concentración constante de la urea en la sangre, cosa que no es nada fácil.

He aquí la manera de conseguir esto:

Es, sin embargo, posible—dice Chabanier—obtener cifras constantes de urea en el suero de la manera si-

guiente: Se toma, en un primer ensayo, la sangre y la orina simultáneamente, e inmediatamente que la operación está terminada, se hace ingerir al sujeto 500 a 600 centímetros cúbicos de agua con menos de un gramo de urea. En estas condiciones, se establece una poliuria cuyo máximum tiene lugar, aproximadamente, una hora después de la ingestión del agua; baja al mismo tiempo la concentración de la urea en la orina, aumenta el *débit* ureico o eliminación en veinticuatro horas, pero la proporción de urea en el suero varía muy poco. De modo que con esto conseguimos que varíen D y C, quedando fija Ur, que es lo que pretendíamos.

Experimentos en hombres que demuestran esto:

AMBARD Y MORENO

	Débit	Concentración	Azotemia
1.º A.....	33,6	34,8	0,41
	48,0	18,1	0,42
2.º B.....	30,0	35,5	0,36
	75,0	4,8	0,37

ANDRÉ WEIL

1.º C.....	21,89	30,27	0,34
	35,34	13,09	0,34
2.º D.....	20,32	26,12	0,37
	37,09	8,43	0,37

PASCUAL

	Débit	Concentración	Azotemia
1.º E.....	13,41	12,15	0,22
	12,59	13,12	0,23

Con arreglo a la ley, si los *débits* son inversamente proporcionales a la raíz cuadrada de las concentraciones, tendremos para el sujeto A:

$$37{,}6 : 48{,}0 :: \sqrt{34{,}8} : \sqrt{18{,}1},$$

y, haciendo las operaciones, se obtiene 0,70 para el primer término y 0,72 para el segundo.

Sujeto B:

$$30 : 75 :: \sqrt{4{,}8} : \sqrt{35{,}5};$$

o sea, para el primero 0,40 y para el segundo 0,37.

Sujeto C:

$$21{,}89 : 35{,}34 :: \sqrt{13{,}09} : \sqrt{30{,}27};$$

y se obtiene 0,61 para el primer término y 0,60 para el segundo.

Sujeto D:

$$20{,}32 : 37{,}09 :: \sqrt{8{,}43} : \sqrt{26{,}12};$$

o sea, 0,55 para el primero y 0,54 para el segundo.

Sujeto E:

$$13{,}41 : 12{,}59 :: \sqrt{13{,}12} : \sqrt{12{,}15};$$

y resulta 0,061 para el primero y 0,062 para el segundo.

Vemos, pues, que esta ley se verifica matemáticamente y con una gran constancia.

Tiene un interés extraordinario esta ley, porque ella nos permite calcular, con una concentración cualquiera, el *débit* teórico a una concentración tipo ya fijada, que es de 25 por 1.000.

En efecto, conociendo C y D en un experimento dado, podemos calcular el *débit* ureico teórico si la concentración de la urea en la orina tuviese un valor de 25 por 1.000.

De donde resultaría:

$$D \text{ a } 25\ ^0/_{00} - D\,x \times \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{25}} = \frac{D \times \sqrt{C}}{5}$$

Y gracias a esto es posible formular la tercera ley, síntesis de las dos anteriores, que es, como dijimos ya: Cuando la concentración de la urea en la sangre es variable, y la concentración de la urea en la orina es igualmente variable, la eliminación ureica varía en razón directa del cuadrado de la concentración de la urea en la sangre, y en razón inversa de la raíz cuadrada de la concentracion de la urea en la orina.

Hemos visto antes (primera ley) que, cuando en el curso de muchos experimentos encontramos concentraciones ureicas urinarias idénticas, entre la cantidad de urea de la sangre y la eliminación de la urea por la orina existe una relación constante. Pero si esto es así, y ya hemos visto que sucede, nada más fácil que igualar todos los casos que nos encontremos al caso

precedente, para lo cual no hay más que calcular la eliminación obtenida en el curso de cada experimento en función de una concentración tipo de 25 por 1.000, ya fijada. No hay más que aplicar la fórmula:

$$D \text{ a } 25\ ^0/_{00} = D \times \frac{\sqrt{C}}{5}$$

Y tenemos la fórmula completa de Ambard.

$$\frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times \sqrt{C}}{5}}} = K$$ (1)

En la primitiva fórmula de Ambard se tenía en cuenta el peso del sujeto y se hacía la corrección con arreglo a un peso tipo de 70 kilogramos. Actualmente no se hace entrar en la fórmula el peso del sujeto y, por tanto, no se hace ninguna corrección.

Era lógico no comparar la eliminación urelca de un niño con la de un sujeto de 70 a 100 kilogramos de peso.

Ambard admitía que el peso del riñón era aproximadamente proporcional al peso del cuerpo, y él propuso la corrección con arreglo a un peso tipo medio de 70 kilogramos.

Hoy, repetimos, no se hace en los casos corrientes, de pesos medios; únicamente se emplea en los individuos de pesos débiles. Entonces se modifica la fórmula, en el sentido de que entre $\frac{70}{P}$ = peso del sujeto.

(1) Raíz cuadrada de 25.

El valor de la constante en los sujetos normales está alrededor de 0,070, subiendo tanto más cuanto más afectados están los riñones. Nosotros hemos hallado en los normales cifras más próximas a 0,060 que a 0,070.

Y que es una cifra constante lo demuestra el hecho de que en el mismo individuo conserva su valor, cualquiera que sea la concentración de la urea urinaria y cualquiera que sea la cantidad de urea que haya en la sangre.

Nosotros hemos hecho experimentos en nosotros mismos antes y después de la ingestión de urea. Hemos hecho el siguiente experimento con el señor Pérez Vázquez, interno del Laboratorio, el cual, no solamente nos ha ayudado eficacísimamente en todos nuestros trabajos, sino que, además, se ha prestado a ser sujeto de experimentación.

Por la mañana, en ayunas, nos hemos tomado sangre mutuamente y calculado la constante en los dos.

A mediodía hemos tomado una comida fuerte con gran cantidad de carne, y de postre un vaso de leche con 10 gramos de urea en substancia. Y aquí hemos de hacer una advertencia a los que intenten repetir este experimento, y es que deben estar prevenidos del sabor tan amargo de la urea, que hace imposible su ingestión si no se le azucara convenientemente. Por esta razón, sin duda, el interno Sr. Pérez Vázquez tuvo un gran vómito después de la comida y trastornos gastrointestinales ligeros.

Y digo esto porque a nosotros, que hicimos absolu-

tamente lo mismo que él, no nos pasó nada de particular.

En pleno período digestivo me volvieron a tomar sangre (Dr. Petinto), y calculé por segunda vez la constante.

Pues bien; a pesar de que subió mucho la cifra de urea sanguínea (de 0,21 por la mañana a 0,75 por la tarde) y de que las concentraciones también subieron, la cifra de la constante fué de 0,061 por la mañana y de 0,060 por la tarde.

A principios de este curso, la cifra de mi constante era de 0,066.

Las mismas observaciones respecto de la fijeza de la constante en sujetos normales han hecho Ambard, André Weil, Chabanier, etc. André Weil ha practicado la prueba de constante, en el mismo individuo, en ayunas y en período digestivo, y ha encontrado 0,069 en un caso y 0,070 en otro.

Carrion y Guillaumin, antes y después de la ingestión de urea, encontrando 0,093 y 0,094.

Finalmente, Gautruche, en niños, después de hecha la corrección del peso, ha encontrado una cifra sensiblemente igual a 0,070.

IV. TÉCNICA

Esta parte la subdiviremos en dos: técnica de dosificación de urea en sangre y en orina, y técnica de la constante propiamente dicha.

A) DOSIFICACIÓN DE UREA EN ORINA

Hemos empleado corrientemente en nuestras investigaciones el método del hipobromito y el de la ureasa.

El *método del hipobromito* está fundado, como ya sabemos, en la descomposición de la urea, por el hipobromito sódico, en agua, nitrógeno y ácido carbónico. Por el volumen del nitrógeno desprendido se conoce el de la urea. Exige el empleo de los ureómetros.

Estos métodos, llamados clínicos, han sido objeto de muchas críticas, críticas justificadas en la mayoría de los casos. Hemos de reconocer, sin embargo, que, en muchas ocasiones, los errores son debidos, no al método, sino a la manera de practicarlo. En efecto: sucede con los métodos clínicos que, para que den resultados admisibles, es necesario sujetarse, con todo rigor, a la técnica marcada, y, en modo alguno, modificarla con objeto de simplificarla aun más, pues con dichas modificaciones sucede que el método pierde casi todo su valor.

Siendo los métodos de laboratorio muy complicados y poco aplicables a la clínica, el del hipobromito, fácil y rápido, llenaba una necesidad y daba resultados aprovechables haciéndolo bien. Pero tal como se practica corrientemente hoy, sin el empleo de soluciones valoradas de urea, sin defecar la orina muchas veces, etcétera, los datos obtenidos no pueden inspirar ninguna garantía (1).

Ahora bien, como los datos que obtengamos para el cálculo del coeficiente de Ambard tienen que ser bastante seguros, nosotros no empleamos el método del hipobromito corrientemente, sino que nos servimos del de la ureasa, como luego diremos, basándonos para ello, no sólo en su mayor exactitud, sino en otras razones que afectan a otro orden de consideraciones.

Una de las causas de error en el método del hipobromito está en que el hipobromito sódico descompone, no solamente la urea, sino también la creatina, creatinina, ácido úrico, uratos y el amoníaco. De donde resultará que la cifra que obtengamos en una dosificación será siempre mayor de la que corresponda a la realidad.

¿Cómo se pueden suprimir o, por lo menos, disminuir considerablemente estas causas de error?

Para eliminar el ácido úrico y los uratos se emplea el subacetato de plomo. Se puede emplear en substan-

(1) *Advertencia.*—Los métodos que aquí describimos, empleados por nosotros, van con toda clase de detalles. Una relativa experiencia (por alumnos que vienen a trabajar con nosotros) nos ha enseñado que la abundancia de detalles, por nimios que parezcan, en los casos técnicos es más que necesaria. Escribimos para los que no conocen el asunto, sin grandes pretensiones.

cia o en solución. Basta con echar en una copa, con 30 ó 40 centímetros cúbicos de orina, una pequeña cantidad (sin pesar) de subacetato puro, agitar y filtrar. Sobre el filtrado se opera la dosificación. Hemos de decir, sin embargo, que el subacetato no precipita la totalidad del ácido úrico.

El error debido a la creatina es despreciable totalmente.

Pero no así el debido al amoníaco, pues en algunas ocasiones el error puede alcanzar una cifra de 25 a 30 por 100 (Labbé). Esto no sucede siempre, sino en ciertos casos particulares; pero, de todos modos, hay que saberlo.

Para evitar esta causa de error no hay más que hacer, en la misma orina, la dosificación del amoníaco por el método del formol, preconizado por Ronchése.

O bien emplear el procedimiento de Lematte (1913), que consiste en defecar la orina por el ácido fosfotúngstico y el cloruro magnésico. Por este medio se aísla la urea de los ácidos aminados y del amoníaco. Parece que este método daría mejores resultados que la dosificación del amoníaco por el formol.

André Weil, que ha trabajo mucho en estas dosificaciones, dice que en la práctica diaria, en los no diabéticos, puede hacerse la técnica corriente, reservándose el método, con dosificación del amoníaco, para aquellos sujetos diabéticos o para hacer dosificaciones después de ingestión de urea pura.

Otra segunda causa de error del método del hipobromito está en la descomposición incompleta del nitró-

geno de la urea por la acción del reactivo. Parece ser que el hipobromito no desprende más que el 92 por 100 del nitrógeno contenido en la urea.

Por otra parte, ya se sabe que con la cifra obtenida en la campana de desprendimiento del ureómetro se va a unas tablas de corrección (las de Regnard) para saber la urea a que corresponde. Estas tablas están hechas con arreglo a dos centímetros cúbicos de orina; es decir, para el volumen de nitrógeno desprendido por dos centímetros cúbicos de orina, y el número que se lee en las tablas representa la cantidad de urea contenida en un litro de orina.

De modo que aquí hay otra causa de error debida a la diferente temperatura y presión en cada dosificación.

Pero este error de la temperatura y presión se evita haciendo dosificaciones con soluciones valoradas de urea; es decir, viendo el nitrógeno que desprende un centigramo de urea pura y un centímetro cúbico de orina en la misma sesión.

O sea, que para practicar el método del hipobromito habrá que hacer:

1.° Defecación de la orina con subacetato de plomo. (Véase más atrás cómo se hace.)

2.° Preparación de una solución de urea pura (urea pura y desecada—un gramo; agua destilada—c. s. p. 500 centímetros cúbicos). Cinco centímetros cúbicos de esta solución contienen un centigramo de urea.

3.° Practicar en el ureómetro la dosificación de cinco centímetros cúbicos de la solución de urea (o sea

ver el desprendimiento de nitrógeno que produce un centigramo de urea).

4.° Dosificar en las mismas condiciones el nitrógeno desprendido por un centímetro cúbico de orina.

5.° Dosificar el amoníaco, o hacer el procedimiento de Lemotte.

El practicar las dosificaciones comparativamente con soluciones valoradas de urea, es cosa que se debe hacer siempre porque, aunque alargue un poco la operación, da más seguridades.

Si un centigramo de urea nos da en el ureómetro 4, 3 divisiones, y en las mismas condiciones, un centímetro cúbico de orina defecada nos da 5,2, no hay más que plantear la proporción 4,3 : 0,01 : : 5,2 : x = 12 gramos de urea por litro.

André Weil es decidido partidario de este método para la orina, y calcula la cifra de urea sirviéndose de las tablas de corrección de Regnard. Nosotros, como diremos luego, hemos encontrado resultados no muy concordantes con los otros métodos más seguros, y si somos partidarios de usarle para los análisis clínicos corrientes (con las precauciones que hemos dicho), no lo somos tanto cuando de Constante de Ambard se trata, para cuya determinación hay que ponerse al abrigo del mayor número posible de causas de error.

Nosotros, cuando buscábamos el coeficiente de Ambard dosificando la orina con el hipobromito, no empleábamos los ureómetros corrientes, sino el de Ambard (que describiremos en detalle más adelante), para la dosificación de la sangre, empleando medio centímetro

cúbico de orina y dosificando siempre comparativamente con una solución tipo de urea.

Y nos ha parecido que el ureómetro de Ambard, para la orina, no tenía más que ventajas. Y además, operábamos siempre con las mismas causas de error en la sangre y en la orina, lo cual es un factor no despreciable.

Nos parece fuera de lugar describir el funcionamiento de los ureómetros, cosa de todos conocida. Pero diremos una palabra a propósito de la solución de hipobromito.

Nosotros usamos la fórmula de Ivon.

Bromo.....	5	c. c.
Lejía de sosa a 33º.....	50	»
Agua destilada.....	100	»

Y la preparación se hace de la manera siguiente: en primer término, al frasco del bromo se le añade agua con objeto de que se forme, por encima del bromo, una capa de agua destilada.

Se miden los 50 de lejía, y con una pipeta los 5 de bromo, que se disuelven en la lejía, y, finalmente, se completa con el agua. No hay miedo de chupar con la pipeta, a causa de la capa de agua protectora. De no existir ésta, podrían sobrevenir accidentes desagradables a consecuencia de la acción tan irritante de los vapores de bromo.

Una precaución que conviene tomar siempre que se maneje el bromo, es la de ponerse al lado de una ventana que esté abierta, porque si en una habitación

cerrada se rompe un frasco o una ampolla de bromo, pueden ocurrir desgracias, y no sería la primera vez.

El método de *la ureasa* le describiremos ahora al mismo tiempo que los métodos para dosificación de urea en sangre.

Recientemente, para la investigación del coeficiente de Ambard, Chabanier preconiza el método de Foxe, del xanthydrol, método basado en la formación de dixanthylurea. Es un método de precipitación que también ha empleado el Dr. Maestre Ibáñez y nosotros, sin encontrarle más ventajas que al de la ureasa.

Los otros métodos de Desgrez-Feuillie, de Marner-Sjœquist, de Folin, no han sido empleados en investigación de coeficiente de Ambard.

D) DOSIFICACIÓN DE UREA EN SANGRE

En todos los métodos usados para esta determinación, se puede operar sobre la sangre completa o sobre el suero, porque la urea, debido a su gran difusibilidad, se encuentra en las mismas proporciones en uno que en otro, como ya dijimos al principio.

Estos métodos de dosificación de urea en sangre son bastante exactos, en el sentido de que con ellos sólo se dosifica la urea y no otros cuerpos susceptibles de ser descompuestos por el hipobromito, produciendo nitrógeno, como el amoníaco y otros. Esto se ha comprobado por Labbé y Debne, los cuales han visto que después de la precipitación de las albúminas por el ácido

tricloracético, el método de titulación por el formol no daba casi nada más.

Por lo que llevamos dicho, se comprende que los métodos corrientes para urea en sangre están basados, lo mismo que para orina, en la descomposición de la urea por el hipobromito.

¿Cuáles son las operaciones necesarias para esta dosificación?

En primer lugar, ya hemos dicho que da lo mismo trabajar con el suero que con la sangre completa desfibrinada, encontrándose en ambos aproximadamente la misma proporción de urea.

Ejemplo:

Sangre desfibrinada	Suero sin glóbulos
Urea por 1.000	
0,235	0,242
0,281	0,262
0,337	0,336
0,561	0,569

Todos los autores, por otra parte, han hecho diferentes veces la misma comprobación.

Lo que sí hay que saber es que cuanto más glóbulos rojos haya, con más energía habrá que agitar el suero con el reactivo, porque la difusión se hace más lentamente en la masa de los glóbulos.

Hay dos técnicas principales, una la de Moog y otra la de Widal y Javal. En la primera, se precipitan las albúminas por el alcohol, y en la segunda por el ácido

tricloracético. Cualquiera de estos dos métodos es bueno, siempre, claro está, con los errores comunes a todos los métodos gasométricos.

Widal y Javal añaden a 10 centímetros cúbicos de sangre desfibrinada, 115 centímetros cúbicos de alcohol de 90°, y agitan esta mezcla durante algunos minutos. El alcohol precipita los cuerpos albuminoideos. Después de bien agitada la mezcla, se filtran 100 centímetros cúbicos que corresponderán a 8 centímetros cúbicos de suero. Estos 100 centímetros cúbicos se evaporan, bien al baño de María, hasta la evaporación total del alcohol, pero sin llegar a la desecación completa, bien se evaporan desecando a 35° o bien se hace una evaporación rápida al baño de María con desecación completa. Cualquiera que sea el procedimiento de evaporación empleado, se ve que las cifras obtenidas son sensiblemente iguales.

El residuo de la evaporación se trata por una pequeña cantidad de agua destilada hasta tener un volumen de 8 centímetros cúbicos, que se lleva al ureómetro para su dosificación. Los autores que preconizaron este método usaron el ureómetro de Ivon. Nosotros, en las dosificaciones que hemos hecho por este procedimiento, hemos empleado el ureómetro de Ambard.

En el método de Moog, se precipitan las albúminas por el ácido tricloracético al 20 por 100.

Son necesarios los reactivos siguientes: Una solución de ácido tricloracético al 20 por 100 (el ácido triclor-acético viene en frascos de origen de 25 gramos); una solución de fenolftaleína como indicador, y lejía de sosa,

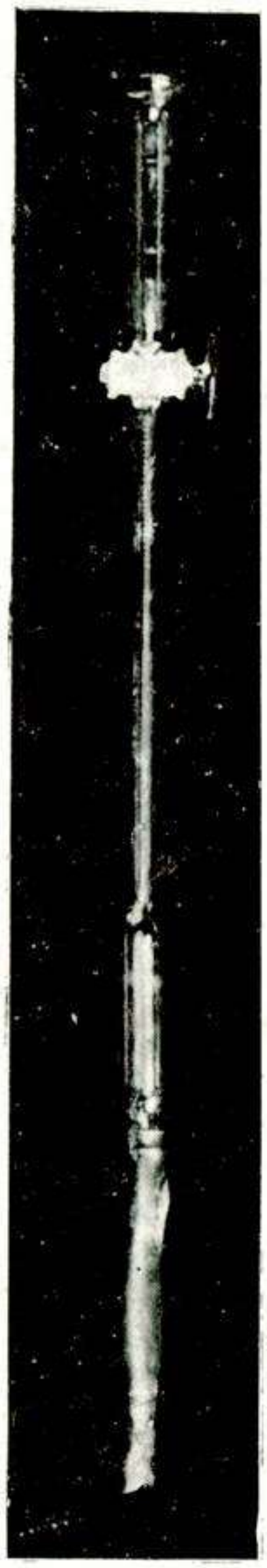
de la misma que tenemos para preparar la solución de hipobromito sódico (la fórmula de Ivon).

Modo de operar: Se miden 20 centímetros cúbicos de sangre desfibrinada y se le agregan otros 20 centímetros cúbicos de ácido tricloracético al 20 por 100. Se forma un precipitado. Se agita durante algún tiempo con una varilla de cristal y se filtran en una copa graduada exactamente 20 centímetros cúbicos, que corresponderán a 10 centímetros cúbicos de suero. El líquido filtrado será transparente. Este líquido filtrado, hecho ácido por la adición del ácido tricloracético, hay que neutralizarlo. Se añaden en la misma copa unas gotas de fenolftaleína y se va agregando sosa hasta que el líquido tome coloración rosa persistente. En este momento está hech la neutralización. Ahora no hay más que dosificar la urea en este líquido sirviéndose del ureómetro de Ivon, como se hacía antes, o del de Ambard y Hallión, como se hace ahora.

Y se procede de la manera siguiente:

El ureómetro de Ambard y Hallión, se compone de dos partes: una parte de cristal y otra de caucho. (Figura I.)

La parte de cristal está subdividida en dos por una llave de paso (2). Por encima de la llave existe un reservario (1) de cabida de unos 15 centímetros cúbicos. Por debajo de la llave hay un tubo (3) de diámetro interior uniforme y bien calibrado, hasta llegar a otra dilatación (4), que es adonde se ajusta la pelota de caucho (5). La parte comprendida entre la llave y la dilatación (4), en conexión con la ampolla de caucho, está



Ureómetro de *Ambard* y *Hallión*, para la dosificación de la urea en sangre.

dividida en centímetros cúblcos y décimas de centímetro cúbico de 0 a 7.

La ampolla de caucho tiene exactamente la misma forma de un preservativo de los llamados comdon, sólo que hechos de una goma gruesa y resistente. En su interior se ponen unas perlas de cristal para mezclar más enérgicamente el líquido ureico y el hipobromito.

Pues bien; el líquido, ya neutralizado, se introduce en el ureómetro por la parte núm. 1, teniendo la llave de paso abierta para que se deposite en la ampolla de caucho, en donde están ya las bolas de cristal. La posición del ureómetro para esta operación es la de la figura. Una vez introducido el líquido, se añade agua destilada para lavar bien la parte núm. 1, y luego se sigue añadiendo hasta que, comprimiendo a fondo la pelota de caucho, el nivel del líquido sobrepase exactamente la llave núm. 2.

Es decir, que añadimos agua y comprimimos la pelota. Si por mucho que comprimamos, el líquido no monta por encima de la llave, habrá que añadir más, pero poco a poco para no pasarnos. Llega un momento en que, por sucesivas adiciones de agua, el nivel del líquido, comprimiendo a fondo la pelota, sobrepasa la llave; entonces, sin dejar de comprimir la ampolla, se cierra la llave. Y debe quedar el ureómetro en la siguiente disposición: la llave de paso cerrada, o sea horizontal; el nivel del líquido sobrepasando ligeramente la llave, y la pelota de caucho completamente arrugada.

En este momento, siempre con la llave cerrada, se

vierte el hipobromito por la parte núm. 1, hasta la división 10 (esta parte tiene dos divisiones, una en 10 y otra en 5); se abre la llave de paso y se deja al hipobromito que vaya a la parte inferior, cuidando de cerrar la llave antes de que haya pasado todo el hipobromito, porque si no entraría también aire y nos estropearía la investigación. Se cierra, pues, la llave cuando haya todavía una pequeña cantidad de hipobromito por encima de ella. Y se repite la operación de agregar hipobromito. En total debe ponerse de 12 a 15 centímetros cúbicos de hipobromito.

Una vez echado todo el hipobromito, empezará a desprenderse el gas, desprendimiento que se ayudará por la agitación de las perlas de cristal que hay dentro de la pelota de caucho. Tarda bastante tiempo en desprenderse todo el gas, y cuando, después de haber agitado bastante, vemos que no se desprende más, lo que se conoce porque el nivel a que alcanza el líquido en el tubo graduado es siempre el mismo, llevamos el ureómetro a una campana de agua; se le quita la pelota de caucho debajo del agua y se hace la lectura sobre el ureómetro como de ordinario, cuando coincidan los dos niveles, el interior y el exterior. Y la cifra que nos dé la lectura será el volumen de nitrógeno desprendido para 10 centímetros cúbicos de suero. Y ahora podemos hacer dos cosas: o ir con esta cifra a las tablas y ver a lo que corresponde de urea, o hacer una titulación de una solución valorada de urea en las mismas condiciones. Si vamos a las tablas, hemos de recordar que éstas están calculadas para emplear dos centíme-

tros cúbicos de líquido, y como nosotros hemos empleado 10, el número que obtengamos tendremos que dividirlo por cinco; y si usamos el procedimiento comparativo emplearemos la misma solución de urea que ya hemos dicho y haremos las mismas operaciones, con las diluciones convenientes, puesto que en el ureómetro de Ambard no podemos emplear soluciones fuertes de urea. U otra cosa más sencilla, que es calcular, sabiendo lo que dan 10 centímetros cúbicos de suero, lo que daría uno, y hacer la proporción como para la orina.

Hemos de decir, sin embargo, que para los casos clínicos corrientes, el práctico puede contentarse con hacer las dosificaciones e ir a las tablas; pero tendrá que usar el mismo ureómetro para la orina que para la sangre, el de Ambard, operando en la orina con medio centímetro cúbico y multiplicando por cuatro (véase más atrás.)

Nosotros hemos empleado este método del ácido tricloracético más que el del alcohol, y no porque sea más exacto, sino porque es más fácil de hacer.

La eliminación de las albúminas, que es para lo que se emplean, se hace lo mismo con uno que con otro.

Al principio dosificamos nosotros comparativamente por uno y otro método, encontrando cifras sensiblemente iguales.

SUERO	
tratado con alcohol	tratado con el tricloracético
Cantidad de urea por 1.000	
0,121	0,129
0,282	0,290
0,319	0,320

Cuando se practique el método del alcohol, diremos que da lo mismo evaporar en el vacío (A), evaporar prudentemente al baño de María (B) o evaporar rápidamente al baño de María (C) con desecación completa.

André Weil ha hecho dosificaciones comparativas, con el resultado siguiente:

	A	B	C
Suero I.....	0,42	0,42	0,39
Suero II.....	1,08	1,08	1,01

Nosotros no hemos repetido estos experimentos.

Y llegamos al *método de la ureasa*, empleado para la sangre y para la orina.

Está fundado este método en la propiedad que un fermento, llamado ureasa, tiene de producir la hidrolisis de la urea a carbonato amónico, como dijimos al principio.

Marshal estudió este fermento y lo aplicó a la valoración de la urea en la sangre y en la orina. Empleaba primero el extracto acuoso de las semillas y luego urea-

sa, obtenida por procedimientos más exactos y que conservan indefinidamente el poder activo del fermento.

Hahn, en 1915, lo preconizó mucho y, posteriormente, entre nosotros, Madinaveitia y Varillas, y Maestre Ibáñez han publicado trabajos, y recomendado el método. Nosotros empezamos a usarlo en el Laboratorio de Química biológica de la Escuela de Farmacia con Varillas, y desde entonces lo hacemos corrientemente.

Parece un poco complicado al principio por la gran cantidad de soluciones que hay que preparar, pero tiene la ventaja de que es muy exacto, de que se necesita poca sangre y de que, una vez preparados los reactivos, se conservan durante mucho tiempo. Además es rápido y permite hacer varias valoraciones a un tiempo. Por ello es más de recomendar en laboratorios de mucho trabajo o clínicas de urología, etc.

Hemos dicho que estaba fundado en la hidrolisis de la urea, a carbonato amónico, por la acción de la ureasa, y valoración subsiguiente del carbonato amónico formado, por yodimetría.

Las valoraciones yodimétricas son de una gran sensibilidad; por esto los métodos fundados en ellas serán de una gran precisión.

La reacción del hiposulfito sódico sobre el iodo es la base de la yodimetría.

Tratando una solución de iodo de título desconocido en la cual haya engrudo de almidón y, por lo tanto, estará azul, por otra solución de hiposulfito sódico añadido lentamente y con bureta, la coloración azul

desaparecerá cuando todo el iodo haya sido reducido al estado de ácido yodhídrico, formando yoduro sódico.

Esta reacción se expresa:

$$2\,Na_2S_2O_3 + I_2 = 2\,NaI + Na_2S_4O_6 \qquad (1)$$

Esta reacción es una de las más sensibles de la química analítica, permitiéndonos, teniendo una solución de hiposulfito de título conocido, dosificar, no solamente el iodo libre, sino también todos los cuerpos que dejan iodo en libertad al obrar sobre el ácido yohídrico, o un yoduro.

Y en esta reacción está fundado el método volumétrico de que nos servimos en el procedimiento de la ureasa para dosificar la urea en la sangre y en la orina.

Reactivos.

A) UREASA

Este cuerpo, de color blanco amarillento, soluble en el agua, viene ya preparado del comercio.

Nosotros hemos empleado dos marcas: una, del Handkreuz-Laboratorium, de Charlottenburg, que era la que había en el laboratorio de Carracido; y otra, que

(1) Según esta ecuación, dos moléculas de hiposulfito corresponden a dos átomos de iodo, y, por tanto, una molécula de hiposulfito a un átomo de iodo, es decir, a 126,92. Y como un átomo de iodo, por ser monovalente, equivale a un átomo de hidrógeno, resulta que una molécula de hiposulfito equivale a un átomo de iodo, y éste a un átomo de hidrógeno; o sea:

1 molécula de hiposulfito = 1 átomo de iodo = 1 átomo de hidrógeno.

me cedió mi querido amigo Poyales del Fresno, traída por él de Norte América; es la ureasa Squib.

Puede obtenerse ureasa valiéndose de la semilla de soja híspida, que la contiene. Marshall pulveriza la semilla de soja y la pone en maceración, durante una o dos horas, a la temperatura del laboratorio, con un peso de agua diez veces mayor; después le añade un volumen de ácido clorhídrico decinormal, se calienta unos minutos (10) a 35° y se filtra; el filtrado se precipita por alcohol; el precipitado obtenido se recoge en un filtro, se lava con alcohol y éter y se seca (1).

Maestre Ibáñez emplea el siguiente procedimiento: «Cien gramos de semillas, reducidos a polvo lo más fino posible, se maceran durante media hora en unos 300 centímetros cúbicos de bencina de petróleo; transcurrido este tiempo, se decanta cuidadosamente la bencina, repitiéndose la operación cinco o seis veces para separar completamente las materias grasas. Después se deseca a una temperatura que no exceda de 35°, y el polvo así preparado macérase, durante seis horas, con 300 centímetros cúbicos de agua destilada, agitándose de vez en cuando; se filtra valiéndose de una placa de porcelana perforada adaptada a un embudo ordinario, o, mejor aún, de un embudo modelo Babo, provistos ambos de un disco de papel de filtro, y ajustados a un matraz tubulado, que, a su vez, se enlaza con una trompa de vacío; cuando haya filtrado todo el líquido,

(1) Damos detalladamente la manera de obtener la ureasa porque hace ya mucho tiempo que no la hay en el comercio. Seguramente ahora, terminada la guerra, se podrá obtener.

se trasvasa el polvo al embudo y se comprime ligeramente, sin cesar la aspiración, con el fin de separar todo el líquido posible.»

Esta disolución de ureasa contiene proteínas en gran cantidad, y para separarlas se añaden 100 centímetros cúbicos de ácido clorhídrico decinormal, se calienta a 35° durante algunos minutos y se filtra. En este líquido filtrado se precipita la ureasa, añadiendo un volumen igual de alcohol.

Se vuelve a filtrar, se recoge el precipitado sobre un filtro y se deseca en el vacío sobre ácido sulfúrico.

Esta ureasa debe conservarse en frascos bien cerrados y en sitio fresco.

B) SOLUCIÓN DECINORMAL DE HIPOSULFITO SÓDICO

Ya sabemos que se llaman soluciones normales aquellas que tienen disuelta, en un litro de agua, una cantidad de substancia igual a su equivalente en gramos (1). Así, solución normal de hiposulfito será aque-

(1) Hasta el advenimiento de la teoría de la valencia no se aclaró el concepto de equivalente químico, que fué confundido, durante mucho tiempo, con los pesos atómicos. Tomando el átomo de hidrógeno de punto de partida para las valencias químicas, diremos que, puesto que un átomo de hidrógeno se combina con uno de cloro y, a su vez, un átomo de cloro substituye a uno de hidrógeno, los átomos de cloro e hidrógeno son equivalentes. Del mismo modo, puesto que un átomo de oxígeno se combina con dos de hidrógeno y uno de carbono con cuatro, se dirá que un átomo de oxígeno equivale a dos de hidrógeno y uno de carbono a cuatro. Y según esto, el equivalente del cloro es igual a su peso atómico, el del oxígeno igual a la mitad de su peso atómico, y el del carbono igual a su cuarta parte; pudiendo decirse, de un modo general, que el equivalente de un cuerpo simple se obtiene dividiendo el peso atómico por la valencia. A los cuerpos compuestos se les asignan

lla que tenga su peso molecular para mil gramos de agua.

Sabemos que la sal cristaliza con cinco moléculas de agua, y el peso molecular de la sal cristalizada es 248,14; la solución normal de hiposulfito será la que tenga en un litro de agua 248,14 gramos de hiposulfito, y $\frac{1}{10}$N la que tenga $\frac{248,14}{10}$, o sea: 24,814 gramos para 1.000 de agua destilada.

Ahora bien; esta solución $\frac{1}{10}$N no se prepara pesando 24,814 gramos de hiposulfito y añadiéndole agua hasta completar un litro—porque la sal del comercio no es pura y pierde agua con facilidad—, sino que lo que se hace es preparar una solución un poco más concentrada y valorarla. Además, la solución recientemente preparada se altera rápidamente por la acción del ácido carbónico, contenido en el agua, sobre el hiposulfito, formándose bicarbonato sódico, ácido hiposulfuroso y sulfuroso.

De modo que lo que se hace es esperar a que el ácido carbónico del agua haya terminado su acción. Entonces, la solución se conserva durante mucho tiempo sin cambiar de título de una manera apreciable.

La valoración del hiposulfito se hace directamente con una solución que contenga una cantidad perfectamente conocida de iodo, o indirectamente por el em-

equivalentes cuando se considera que actúan químicamente. Así sucede al hiposulfito en la reacción con el iodo (véase más atrás), cuyo equivalente sería igual a su peso molecular.

pleo del bicromato potásico. Este último método es más fácil porque cuesta trabajo tener iodo puro y bien seco, que se necesita para la valoración por el método directo.

VALORACIÓN CON EL BICROMATO

Si se hace actuar el bicromato potásico sobre yoduro potásico, en presencia del ácido clorhídrico, sucede lo siguiente:

$$K_2Cr_2O_7 + 6\,KI + 14\,HCl = 8\,KCl + 2\,CrCl_3 + 9\,H_2O + 6\,I;$$

o sea, que una molécula de bicromato es igual a seis átomos de iodo; o sea:

$$\frac{K_2\,Cr_2\,O_7 = I}{6}$$

Sabiendo que el peso molecular del bicromato potásico es 294,2 y el atómico del iodo 126,92, dando valores a los símbolos de la ecuación anterior, tendremos: $\frac{K_2\,Cr_2\,O_7}{6} = \frac{294,2}{6} = 49,03 = 126,92$ de iodo $= 1$ de hidrógeno, por ser el iodo elemento monovalente.

Y vemos, según esto, que, disolviendo la décima parte del bicromato anterior (49,03); o sea, 4,903 en 1.000 centímetros cúbicos de agua, se obtiene un líquido que, actuando todo él sobre yoduro potásico en exceso, deja en libertad la décima parte del equivalente del iodo (126,92); o sea, 12,692. Y así, diremos que este bicromato es $\frac{1}{10}$N; es decir, que un centímetro cúbico

de él (o milésima parte del litro) deja en libertad la milésima parte del iodo que dejaba libre todo él; o sea, 0,012692, o lo que es lo mismo:

$$1 \text{ c. c. de } K_2Cr_2O_7 \frac{1}{10} N = 0{,}012692 \text{ de iodo.}$$

Como consecuencia de lo que llevamos dicho, resulta que si se hace actuar una cantidad exactamente medida de bicromato potásico $\frac{1}{10}$N sobre yoduro potásico en exceso, en presencia del ácido clorhídrico, quedará en libertad una cantidad exactamente conocida de iodo. Y si, como hemos dicho antes, a este líquido, en que hay iodo libre, se agrega hiposulfito sódico, el color rojo o amarillento del líquido va desapareciendo hasta quedar completamente incoloro, siendo preciso, para apreciar el momento de la decoloración, servirse del engrudo de almidón como indicador, que dará una coloración azul o violeta a la solución, hasta tanto que no reaccione todo el iodo con el hiposulfito.

PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES

Las que nosotros manejamos actualmente están preparadas de la manera siguiente:

La de hiposulfito, pesando 50 gramos de la sal y disolviéndola en dos litros de agua destilada. Esta disolución no fué valorada hasta quince días después de su preparación, con objeto de evitar las alteraciones del título, que, como ya hemos dicho, se producen por la acción del ácido carbónico del agua.

La del bicromato $\frac{1}{10}$N pesando, en balanza de precisión, 4,903 gramos de bicromato potásico puro y desecado a 130° y disolviéndolos en 1.000 centímetros cúbicos de agua destilada, en matraz aforado.

El yoduro potásico, exento de yodato, hemos empleado uno de la casa Merck, que tenemos en el laboratorio.

El ácido clorhídrico, concentrado y puro, utilizado por nosotros fué el que existe en el comercio de 22° Beaumé.

La solución de almidón se prepara disolviendo a la ebullición un gramo de almidón soluble Kalbaum en 100 de agua, o en 500 centímetros cúbicos de solución saturada de cloruro sódico, que tiene la ventaja de que se conserva casi indefinidamente.

PRÁCTICA DE LA VALORACIÓN, SEGÚN TREADWELL

En un frasco de un litro se disuelven dos gramos de yoduro potásico en poca cantidad de agua; se agregan cinco centímetros de ácido clorhídrico concentrado y 20 centímetros cúbicos de solución de bicromato potásico $\frac{1}{10}$N. El líquido tiene un color rojo. Se diluye con agua destilada hasta completar 500 centímetros cúbicos. Y entonces, por medio de una bureta, se va agregando la disolución de hiposulfito, cuidando de agitar constantemente hasta que el líquido tome color

amarillo débil. En este momento se agregan 8 centímetros cúbicos de la solución de almidón, y el líquido tomará un color azul intenso o violeta. Y seguimos agregando hiposulfito hasta que desaparezca totalmente el color azul y se muestre en su lugar el color verde de la sal de cromo.

En este momento se da por terminada la operación y se mira el número de centímetros cúbicos de hiposulfito gastados.

En las cuatro determinaciones hechas por nosotros en esta valoración gastamos 20 centímetros cúbicos de hiposulfito en cada una, lo cual demostraba que siendo el bicromato $\frac{1}{10}$ N, el hiposulfito también lo era, puesto que sabemos que 20 centímetros cúbicos de bicromato $\frac{1}{10}$N dejan en libertad, actuando sobre un exceso de yoduro potásico, una cantidad tal de iodo que necesita exactamente 20 centímetros cúbicos de hiposulfito $\frac{1}{10}$N.

Pero esto no sucede siempre, debido a que el hiposulfito esté más concentrado de lo que conviene, y entonces es preciso hacer otros cálculos.

Supongamos que hemos gastado 19,5 en vez de los 20. Hay que diluir la solución de hiposulfito, con arreglo a la proporción

$$19{,}5 : 0{,}5 :: 1.000 : x = 20{,}5 \text{ de agua.}$$

C) SOLUCIÓN CENTINORMAL DE HIPOSULFITO SÓDICO

Se prepara diluyendo la decinormal (100 de la $\frac{1}{10}$ N para 1.000 de agua destilada). Esta solución se altera pronto, pero todos los que han trabajado con el método están conf rmes en afirmar que no importa esto, porque en la valoración se procede por diferencia.

D) SOLUCIÓN DECINORMAL DE ÁCIDO CLORHÍDRICO

Se prepara la normal, se la analiza cuantitativamente, se la diluye y se la comprueba.

Como lo que se conoce con el nombre de ácido clorhídrico es una solución de gas clorhídrico en agua, lo primero que tenemos que saber es la cantidad de gas que contiene el que nosotros vayamos a emplear. Esto se averigua, con arreglo a la densidad, por medio de las tablas del peso específico de las soluciones de ClH a 15°.

La solución normal del ácido tiene 36,47 de gas clorhídrico por 1.000 de agua.

El ácido que teníamos en el laboratorio era de D = 22° Beaumé. Según las tablas (Héctor Molinari, Q. inorgánica t. I p. 231), 100 partes en peso de solución acuosa pura de ácido contienen 35,39 de gas clorhídrico, y como el que necesitamos debe llevar 36,47 por litro, hay que resolver la siguiente proporción:

100 : 35 : : x : 36,5 (en números redondos); o sea

$$x = \frac{36,5 \times 100}{35} = 104,2;$$

es decir, que hay que pesar 104,2 del ácido clorhídrico y agregar agua hasta 1.000. Como los químicos aconsejan pesar más y preparar 1.100 en lugar de 1.000, así lo hicimos nosotros.

Para analizar esta solución, que es aproximada, nos servimos del carbonato sódico, averiguando cuántos centímetros cúbicos de la solución son necesarios para neutralizar un peso exacto y conocido del carbonato.

El carbonato empleado ha de ser puro y anhidro. Caso de que no merezca mucha confianza el que tenemos (por sospechas de humedad), hay que desecarlo en un crisol de porcelana o de platino, como se hace corrientemente en los laboratorios.

El carbonato puro y seco se pone en un tubito de vidrio de tapón esmerilado y se pesa exactamente en balanza de precisión. En el caso nuestro el peso fué 10,863 gramos. Dispusimos tres vasos de vidrio de unos 200 centímetros cúbicos de cabida, números 1, 2 y 3, y, después de poner una etiqueta a cada uno de ellos, dejamos caer en el primero una cierta cantidad de carbonato (alrededor de 2 gramos). Cerramos el tubo y se volvió a pesar; el peso nuevo fué 9,187. La diferencia entre este peso y el anterior, 1,676, es la cantidad de carbonato que contiene el vaso núm. 1. Este peso se anota en la etiqueta del mismo. Se repite esta operación para cada vaso y se anota el peso en cada etiqueta. En el núm. 2 pusimos 1,743 de carbonato, y en el núm. 3, 2,080.

A dos de los vasos se le agregan 100 centímetros cúbicos de agua destilada a cada uno y unas gotas de

metil-naranja (que se prepara disolviendo 0,1 gramo de este cuerpo en 100 centímetros cúbicos de agua caliente; se deja enfriar el líquido y se filtra), hasta que la solución aparezca débilmente coloreada en amarillo.

Ahora se deja caer, con bureta exactamente calibrada, sobre el vaso núm. 1, la solución clorhídrica aproximada, agitando constantemente hasta que el líquido cambie su color amarillo por un tono anaranjado que persiste, siendo éste el momento preciso en que se ha neutralizado todo el carbonato. Si se añade una gota más, el líquido toma un tinte francamente rosa. Se ve el número de centímetros cúbicos gastados y se anota. Nosotros gastamos en este vaso 31 centímetros cúbicos. Hicimos la misma operación con el vaso núm. 2, y gastamos 32,1 centímetros cúbicos.

Según la reacción

$$2\,ClH + Na_2\,CO_3 = 2\,NaCl + H_2\,CO_3,$$

si la disolución clorhídrica fuese exactamente normal, 1.000 centímetros cúbicos neutralizarían medio peso molecular de carbonato sódico; es decir, 53,00 gramos.

Por lo tanto, los 1,676 gramos de carbonato sódico contenidos en el primer vaso, necesitarían para su neutralización

$$53{,}00 : 1.000 :: 1{,}676 : x$$

$$x = \frac{1{,}676 \times 1.000}{53} = 31{,}6,$$

y los 1,734 gramos del segundo necesitarían:

$$53{,}00 : 1.000 :: 1{,}734 : x$$

$$x = \frac{1{,}734 \times 1.000}{53} = 32{,}7$$

Pero el experimento ha dado, para el primero, 31 centímetros cúbicos, y para el segundo 32,1 centímetros cúbicos; luego nuestra solución es más concentrada que la normal, y vemos que 31 centímetros cúbicos de la nuestra equivalen a 31,6 de la solución exactamente normal. A cada 31 centímetros cúbicos de ácido hay que añadir 0,60 centímetros cúbicos de agua, y a un litro

$$31 : 0{,}60 : : 1.000 : x = \frac{0{,}60 \times 1.000}{31} = 19{,}35$$

cifra que resulta aproximadamente igual para el segundo vaso.

Hacemos la dilución añadiendo 19,3 de agua destilada.

Para comprobar este ácido se disuelven en agua los 2,080 gramos del carbonato del vaso núm. 3, y vemos la cantidad del ácido normal que se necesita para la neutralización, operando como antes y sirviéndonos igualmente del metil-naranja como indicador. Estos 2,080 debían gastar 39,2 centímetros cúbicos, y gastamos 39,9 centímetros cúbicos. Ahora nos resulta menos concentrado; entonces calculamos el factor como sigue:

$$39{,}9 : 39{,}2 : : 1 : x = 0{,}982$$

Este número se escribe sobre la etiqueta del frasco y se multiplica, en cada determinación, por el número de centímetros cúbicos gastados para obtener el número exacto de la solución normal.

Para preparar la solución $\frac{1}{10}$ N medimos 101,83 (100

si la solución fuese exactamente normal) para 1.000 de agua destilada.

Esta solución $\frac{1}{10}$ N también debe ser comprobada; nosotros la comprobamos por yodimetría, aprovechando la solución ya preparada de hiposulfito $\frac{1}{10}$ N.

El fundamento de esta comprobación está en la acción recíproca de los ácidos iódico y iodhídrico; éstos son puestos en libertad en cantidad equivalente por el ácido a dosificar, empleando una mezcla de yoduro y yodato potásico, y el iodo producido se titula por el hiposulfito sódico.

Hicimos lo siguiente: a una solución de dos gramos de yoduro potásico en 10 centímetros cúbicos de solución de yodato potásico al 2 por 100, añadimos 25 centímetros cúbicos del ácido $\frac{1}{10}$ N, y completamos hasta 500 con agua destilada, y valoramos el iodo producido con el hiposulfito $\frac{1}{10}$ N, sirviéndonos del almidón como indicador. El término de la reacción es idéntico al de la valoración del hiposulfito, sólo que aquí queda el líquido transparente, al desaparecer todo el iodo, y no con el tinte verdoso que allí le daba la sal de cromo.

Nuestro ácido resultó exactamente $\frac{1}{10}$ N. De no ser así, se harían las diluciones convenientes.

E) SOLUCIÓN CENTINORMAL DE ÁCIDO CLORHÍDRICO

Se prepara poniendo 100 centímetros cúbicos de la $\frac{1}{10}$ N para 1.000 de agua destilada, en matraz aforado.

F) SOLUCIÓN CENTINORMAL DE IODO

Se prepara poniendo en un matraz aforado de 500 centímetros cúbicos, cinco centímetros cúbicos de la solución de iodato potásico al 2 por 100, un gramo de yoduro potásico, cinco centímetros cúbicos de la solución de ácido clorhídrico $\frac{1}{10}$ N, y completando el volumen hasta 500 centímetros cúbicos con agua destilada. No se debe agregar el agua hasta pasados algunos minutos de haber puesto los demás cuerpos. Esta solución hay que prepararla cada tres o cuatro días, porque no se conserva.

G) SOLUCIÓN DE IODATO POTÁSICO

Se disuelven dos gramos de iodato potásico en 100 centímetros cúbicos de agua destilada.

* * *

Ya tenemos preparadas todas las soluciones; veamos cómo se procede para dosificar la urea en la sangre y en la orina.

Se disponen cuatro frascos iguales de 75 a 100 centímetros cúbicos de cabida (números 1, 2, 3 y 4).

En todos ellos se ponen 20 centímetros cúbicos de agua destilada, y en los números 1 y 2, un centímetro cúbico de suero (lo más limpio de glóbulos) en cada uno, y en los 3 y 4, un centímetro cúbico de orina diluída al décimo (un centímetro cúbico de orina y nueve de agua).

En seguida se añade una pequeña cantidad de ureasa (0,01 gramos) a los frascos números 1 y 3, y a todos ellos tres gotas de toluol.

De modo que tenemos dos frascos con suero y dos con orina; en uno de los del suero añadimos ureasa y en el otro no; y lo mismo hacemos con los dos de la orina.

Los cuatro frascos se dejan unas horas (seis o siete como mínimum) a la temperatura del laboratorio.

Nosotros hemos ensayado hacer dosificaciones poniendo los frascos en estufa a 37° durante una hora, en lugar de esperar seis o siete horas, y hemos visto que en una hora a la estufa el fermento descompone toda la urea, y los datos que se obtienen al valorar después la alcalinidad del líquido no difieren de los obtenidos cuando se hace la valoración después de esperar doce horas o más.

Ejemplo:

UREA POR 1.000

En estufa a 37° una hora	Después de doce horas a la temperatura del laboratorio
0,21	0,23
0,28	0,29
0,33	0,33

De modo que nosotros aconsejamos no esperar tanto tiempo, sino que pasada una hora o dos en la estufa a 37° se puede hacer la valoración.

Después de sacados los frascos de la estufa o pasadas doce horas o más, se añade a cada uno de ellos 10 centímetros cúbicos de ácido clorhídrico $\frac{1}{100}$ N; después un granito de yoduro potásico puro; luego un centímetro cúbico de la solución de yodato potásico al 2 por 100, y finalmente, 10 centímetros cúbicos de la solución $\frac{1}{100}$ N. de hiposulfito sódico. Se deja unos minutos y se agrega, también a todos, unas gotas de la solución de almidón.

Y aquí queremos hacer una advertencia: al añadir el ácido clorhídrico, el yoduro y el yodato se forma iodo y el líquido toma color amarillo. Este color desaparece al agregar el hiposulfito; pero cuando no desaparece, y al añadir el almidón toma ya color azul, es que todavía quedaba iodo libre, indicándonos que debemos agregar más hiposulfito, pero cuidando de poner en cada frasco la misma cantidad de solución, bien en los dos de la sangre, bien en los dos de la orina.

Y ahora ya no nos queda sino valorar el aumento de alcalinidad del líquido, comparativamente en el frasco que tiene ureasa y en el que no la tiene, sirviéndonos de la solución centinormal de iodo.

Para esto se llena una micro-bureta con la solución centinormal de iodo y se va dejando caer la solución en uno de los frascos que tienen suero, hasta que el líquido tome color azul, y se anota el número de centímetros cúbicos y décimas de centímetro cúbico gastados. Lo mismo se hace en el otro frasco también con suero. Recordemos que uno de ellos tiene ureasa y el otro no. Supongamos que en el que tiene ureasa hemos gastado 6,35 y 4,15 en el que no la tiene.

Se resta uno de otro, y la diferencia en centímetros cúbicos, multiplicada por 0,3, nos da la cantidad de urea en miligramos contenida en un centímetro cúbico de sangre.

Ejemplo:

$$\text{Sangre}\begin{cases}1.^{o}\ 6{,}35\\ 2.^{o}\ \underline{4{,}15}\end{cases}$$

$2{,}20 \times 0{,}3 = 0{,}660$ miligramos de urea en un centímetro cúbico; o sea, 0,66 gramos de urea en un litro.

Con los matraces de la orina hacemos lo mismo.

Ejemplo:

$$\text{Orina}\begin{cases}1.^{o}\ 5{,}00\\ 2.^{o}\ \underline{1{,}85}\end{cases}$$

$3{,}15 \times 0{,}3 = 0{,}945$ miligramos de urea en un centímetro cúbico de orina diluí-

da al décimo; o sea, 9,45 gramos de urea por litro de orina.

He aquí esquemáticamente las reacciones que se producen. La ureasa actúa sobre la urea y produce carbonato amónico. El ácido clorhídrico centinormal satura el carbonato amónico, pero queda un exceso de clorhídrico que en presencia del yoduro y yodato potásicos dejará tantos átomos de iodo en libertad como moléculas de clorhídrico hubiese en exceso. Luego, el hiposulfito reduce el iodo libre, y el exceso de hiposulfito es lo que se valora con la solución centinormal de iodo.

Las soluciones de clorhídrico, hiposulfito y iodo se corresponden volumen a volumen, de manera que la diferencia de centímetros cúbicos de la solución centinormal de iodo gastados en el frasco que tiene ureasa y en el que no la tiene (en el suero o en la orina), será lo que corresponde al carbonato amónico producido por la urea a favor de la ureasa.

Recuérdese todo lo dicho a propósito del fundamento de la yodimetría.

JUICIO CRÍTICO DE LOS DISTINTOS PROCEDIMIENTOS

El gran número de detalles con que hemos descrito el método de la ureasa, ya indica claramente que nosotros somos decididos partidarios de él y que es el que recomendamos, sin creer por ello que los demás procedimientos usados por los distintos investigadores no den resultados exactos.

Ya hemos dicho los inconvenientes generales de to-

dos los métodos gazométricos basados en el empleo del hipobromito, y no hemos de volver a insistir en ello; pero también hemos señalado el hecho (y André Weil lo confirma) de que cuando se trabaja meticulosamente los errores que se cometen son pequeñísimos.

Nosotros hemos trabajado durante mucho tiempo con el método de Ambard (dosificando sangre y orina con su ureómetro), y no estamos descontentos de su empleo. Ahora bien, el método de la ureasa nos parece muy superior por su exactitud y por su facilidad, aunque al pronto parezca de una gran complejidad.

Uno de los inconvenientes señalados al método del hipobromito, consiste en que, para algunos, no se puede trabajar con sueros muy pobres en urea, porque habría una gran pérdida. Sin embargo, André Weil asegura que sobre soluciones débiles de urea la descomposición es más completa.

Lo que interesa al estudiar estos métodos es comparar las cifras obtenidas por unos y otros, sirviéndose para ello de soluciones exactamente tituladas de urea. Nosotros lo hemos hecho así, y dosificando con el método de la ureasa, con el del xanthidrol y con el del hipobromito, con el ureómetro de Ambard, hemos visto lo siguiente en cinco determinaciones:

Solución ureica	Ureasa	Xanthidrol	Hipobromito
0,25	0,251	0,253	0,291
0,33	0,329	0,330	0,340
0,54	0,548	0,544	0,600
0,68	0,662	0,670	0,702
0,70	0,691	0, 70	0,790

Maestre Ibáñez, que ha trabajado mucho en métodos analíticos de investigación de urea en sangre y en orina, encuentra diferencias mucho más marcadas que nosotros, llegando también a la conclusión de que el método de la ureasa es superior a los demás. El método del xanthidrol que él preconiza mucho y recientemente Chabanier, a nosotros nos parece de más difícil manejo.

Ahora bien, él emplea el método de la ureasa de Marshall, que no es más que una aplicación del método de Folin usado para valorar el amoníaco de la sangre. Hace fermentar la urea y conduce el amoníaco formado a una solución valorada de ácido clorhídrico; después valora ésta nuevamente, y de la diferencia se deduce el amoníaco formado, y de éste la cantidad de urea correspondiente al volumen dado del líquido.

Exige el empleo de un aparato ideado por el mismo Marshall.

Nosotros no hemos empleado este método. Siempre hemos valorado por yodimetría.

Comparando los métodos del hipobromito y la ureasa, no sirviéndonos de soluciones valoradas de urea, sino con sangre y orina de personas, hemos encontrado diferencias grandes, siempre a favor del método del hipobromito; es decir, que con los ureómetros siempre hemos obtenido cifras más altas que con la ureasa.

Ejemplos:

SANGRE		ORINA	
Hipobromito	Ureasa	Hipobromito	Ureasa
0,28	0,21	17,65	17,58
0,32	0,27	22,17	20,14
0,60	0,53	25,00	23,99

Nosotros, por tanto, nos inclinamos a recomendar el método de la ureasa, a pesar de su aparente complejidad.

En primer lugar, no exige ningún aparato especial, y la preparación de las soluciones no es cosa muy difícil a poco habituado que se esté a manipulaciones químicas. Y una vez preparadas duran para mucho tiempo.

En segundo lugar, es método rápido, tan rápido como el del hipobromito—sobre todo si se hacen muchas determinaciones a un tiempo—cuando se hace bien, y para la Constante hay que hacerlo bien.

Esta facilidad de poder practicar varias determinaciones a un tiempo, le hace muy útil en aquellos laboratorios en que se trabaja mucho en esta clase de investigaciones.

Claro es que cuando se tengan que practicar pocas determinaciones al año (médicos prácticos que quieran hacerlo ellos mismos), es preferible usar el método del hipobromito, que no exige muchas manipulaciones preparatorias.

Pero el inconveniente principal que nosotros le encontramos al método de Ambard, no es la menor exactitud (puesto que ya hemos visto que esto se puede co-

rregir mucho si se hace bien); el mayor inconveniente, a nuestro juicio—que no hemos visto señalado por otros—, es la gran cantidad de sangre que se necesita para la dosificación. En efecto; es preciso extraer más de 30 centímetros cúbicos de sangre para cada determinación, lo cual es una cosa de consideración, sobre todo cuando hay que hacer determinaciones variadas y muy frecuentes. Y si bien en las personas puede hacerse bien, no sucede lo mismo cuando se quieren practicar determinaciones experimentales en animales (conejos y perros sobre todo), en los cuales no puede hacerse muchas veces esta extracción de 30 ó 40 centímetros cúbicos.

Y hay más. Operando con el ureómetro sólo se puede hacer una determinación, y si ésta se estropea por cualquier circunstancia, lo cual no es infrecuente, es preciso volver a tomar sangre al enfermo para repetir la experiencia. Mientras que con el método de la ureasa, como sólo se necesitan dos centímetros cúbicos de suero para cada determinación, con poca cantidad de sangre que se tome al enfermo hay para hacer dos determinaciones, con lo cual aumentará la precisión y exactitud de la valoración.

Este inconveniente de la gran cantidad de sangre para hacer el Ambard, creemos nosotros que es un dato de importancia a tener en consideración para pronunciarse a favor del método de la ureasa, aparte de su mayor sensibilidad.

Respecto del método al xanthidrol, recientemente preconizado por Chabanier, no creemos que supere en

sensibilidad al de la ureasa, y además es mucho más complicado.

TÉCNICA DE LA CONSTANTE. MARCHA GENERAL A SEGUIR PARA INVESTIGAR EL COEFICIENTE DE AMBARD

Para practicar bien y con resultado una investigación del coeficiente de Ambard, no basta con dosificar bien la urea de la sangre y la urea de la orina; son precisas otras condiciones que se refieren al experimentador y que dependen del sujeto a examinar. Decimos que se refieren al experimentador, aunque dependientes del enfermo, porque es aquél el que las tiene que apreciar. El que hace una Constante de Ambard debe saber en qué casos puede hacerla y en cuáles no.

Seguramente, muchos de los fracasos habidos en esta investigación son debidos, unos, a mala técnica de dosificación de urea; pero otros—y no los menos—, a querer practicar pruebas de Constante en sujetos en los cuales la Constante no podía buscarse, sencillamente porque no existía; es decir, que hay casos en que la Constante existe y, si se busca, es un dato de gran valor; y hay otros casos en que la Constante no existe y, al buscarla, el dato obtenido no tendrá valor.

Recordando lo que hemos dicho en el capítulo anterior, sabemos que la Constante depende de tres factores: Concentración de urea en orina (C); concentración de urea en sangre (Ur), y eliminación de urea urinaria por veinticuatro horas (D).

Estos tres factores C, D y Ur, tienen que funcionar

libremente; es decir, que han de conservar la libertad de aumentar o disminuir cuando los otros aumenten o disminuyan, y conservar, por tanto, su relación.

Sabemos que la eliminación (D) está regida por la urea de la sangre (Ur); pero también sabemos que dicha eliminación es el producto del volumen (V) por la concentración (C). Luego, cuando aumente Ur, la eliminación debe poder aumentar también, y para que haya este aumento tienen que subir C y V. Y hay ocasiones en que esto no puede ser; es decir, hay casos en los que la concentración de la urea en la orina no puede aumentar, por mucha que sea su concentración en la sangre. Y una Constante en estas condiciones no da un dato útil, sino equivocado, o sea que en estos casos la Constante no existe.

¿Qué casos son éstos? Se pueden reducir a dos categorías, que en realidad son una misma: los oligúricos y aquellos enfermos que orinan la urea a su concentración máxima.

Ya sabemos lo que es la concentración máxima: la mayor concentración a que el riñón puede eliminar la urea, y sabemos también que este dato es variable de unos sujetos a otros.

Supongamos un sujeto que elimina la urea a la concentración máxima de 25 por 1.000, y su volumen urinario es de 1.500 centímetros cúbicos. Este sujeto puede eliminar toda la urea, puesto que para eliminar los 25 gramos de urea necesitaría un litro de orina y vemos que orina litro y medio. Es decir, que en este caso, aunque aumente la urea de la sangre, puede aumentar,

guardando su relación, la eliminación ureica, puesto que la diuresis es suficiente. En este caso, los tres factores Ur, D y C pueden variar arriba o abajo, y la Constante puede obtenerse.

Pero supongamos un sujeto que orina la urea a la concentración máxima de 16 por 1.000 con un volumen urinario de menos de un litro. Este individuo, para eliminar la urea que fabrica (16 por 1.000), necesita orinar un litro de orina, y si no lo orina quedará retenida en la sangre una cierta cantidad de urea. Y este aumento de la urea de la sangre no producirá un aumento paralelo de la eliminación ureica urinaria, porque dicha eliminación depende del volumen urinario y de la concentración, y estos dos datos no pueden variar en el sujeto en cuestión porque está oligúrico y elimina la urea a la mayor concentración a que la puede eliminar como consecuencia de su oliguria.

En estos casos, la Constante no sirve, la Constante no existe.

De estos casos se encuentran muchos, sobre todo en las nefritis crónicas.

¿Hay medio de sospechar cuándo la Constante será útil y cuándo no? Evidentemente.

En un sujeto cuyo volumen urinario esté por encima de mil y varíe de un día a otro y cuya concentración ureica urinaria sea distinta en diferentes días y momentos del día, la Constante puede practicarse.

Por el contrario, si vemos un individuo cuya concentración ureica sea de 16 por 1.000 con un volumen urinario escaso y una cantidad alta de urea en sangre (un

gramo o más), podemos temer que el sujeto orine la urea a su concentración máxima. Y para convencerse de ello no hay sino practicar dosificaciones sucesivas, en el mismo día, de urea en orina. Si conservan todas ellas el mismo valor, no hay duda que nos encontramos en presencia de un caso a concentración máxima, y que la Constante no nos dará nada.

Tampoco podemos fiarnos mucho de una Constante con azotemias elevadas 1,20 gramos 1,50, porque es sabido que cuanto más elevada es la azotemia, tanto más baja es la concentración máxima y tanto menos pueden variar ésta y la eliminación.

Estos oligúricos marcados son los que pueden hacer de repente retenciones ureicas en sangre de dos y tres gramos por litro y, sin embargo, no se mueren. Y es porque, restablecida la diuresis, todo el exceso de urea se elimina; claro es que ello sucede cuando estas oligurias son transitorias y ligadas a estados que no perturban hondamente el parénquima renal.

De modo que la primera condición para practicar una Constante es: que los tres factores que entran en ella puedan variar libremente.

En segundo término, es preciso que el sujeto no retenga orina; es decir, que en el tiempo que dure el experimento le recojamos toda la orina que ha emitido.

Hay diferentes categorías de sujetos en los cuales esto no se consigue, y a los cuales hay que practicarles la Constante.

Los retencionistas de todas clases. En estos enfermos, no hay más remedio que recogerles la orina me-

diante sondaje, porque si les mandamos orinar y queda en la vejiga una cierta cantidad de orina, poca o mucha, el dato del volumen urinario (V) es falso.

Pero hay otros individuos que no son retencionistas, y que no vacían bien su vejiga. Y es porque no saben hacerlo.

Esto es más común de lo que parece. Nosotros hemos hecho muchas veces una prueba, aconsejada por algún autor, que consiste en hacer orinar al enfermo, e inmediatamente darle otra copa y decirle que orine más, y ha orinado 10 o 12 centímetros cúbicos más, señal evidente de que en la primera vez no lo orinó todo.

Para evitar un poco este error, se recomienda recoger la orina durante una hora (cuanto más tiempo más despreciable será el error), invitando al enfermo a que vacíe completamente su vejiga, a que orine todo cuanto tenga gana.

Nosotros, desde hace mucho tiempo, tomamos siempre la orina de una hora. Los ejemplos del libro están hechos con orina de media hora, pero es porque están hechos unos en nosotros mismos, otros en internos ayudantes y algunos en enfermos ya muy acostumbrados a vaciar completamente la vejiga, por pruebas sucesivas.

Respecto de la hora más conveniente de tomar la sangre y la orina para hacer la Constante, todos los autores están de acuerdo en que debe hacerse por la mañana en ayunas, excepto en aquellos sujetos oligúricos durante ciertas horas del día y con diuresis nor-

mal en otros momentos. En estos sujetos hay que practicar la Constante en período no oligúrico.

Si en las dosificaciones vamos a practicar el método de Ambard, es preciso recoger unos 30 centímetros cúbicos de sangre, que se reciben en un frasco que tenga unas cuantas perlas de cristal. Una vez recogida la sangre se agita con las bolas hasta completa desfibrinación.

Si se va a practicar el método de la ureasa, bastan cinco o seis centímetros cúbicos de sangre, que se dejan coagular hasta que den el suero limpio, sin glóbulos. Si tiene algunos glóbulos, se centrifuga porque el color de los glóbulos hace luego difícil, en la valoración, ver el final de la reacción.

La sangre la recogemos sin jeringa, con aguja gorda del tipo Azúa. Una vez introducida en la vena cae directamente en el frasco con bolas (para el método de Ambard) o en el tubo de ensayo (método de la ureasa).

Hacemos compresión con goma en el brazo como ordinariamente, y untamos el sitio en donde vamos a dar el pinchazo con tintura de iodo. No oculta la vena, como dicen algunos.

Práctica. Ejemplo:

Mandamos orinar al sujeto a las ocho y media de la mañana.

A las nueve menos cuarto se le toma sangre y a las nueve se le ruega que orine otra vez.

Ha orinado 21 centímetros cúbicos.

Este es el volumen de orina de media hora; para obtener el de veinticuatro horas, que es el que necesita-

mos, no hay sino multiplicar 21 por 48 (número de medias horas que tiene un día).

De modo que 21 por 48 = 1.008; a este volumen teórico de veinticuatro horas se le designa V; así, pues, V = 1.008.

Dosificamos la urea de la orina y hallamos una cantidad de urea por litro igual a 25,23. Esta es la concentración, o sea C = 25,23.

Para saber la eliminación, designada por el símbolo D, no hay más que multiplicar C por V, o sea 25,23 por 1.008 = 25,43. Esto es lo que los franceses llaman Débit, palabra que hay que conservar porque en la fórmula está representada por el símbolo D. Ya sabemos que representa la eliminación ureica de veinticuatro horas (1).

Finalmente, dosificamos la urea de la sangre, y encontramos 0,37 gramos por litro. Se le llama Ur; de modo que Ur = 0,37.

Y ya tenemos, con sus valores respectivos, los distintos factores que entran en la Constante.

v = 21 centímetros cúbicos.
V = 1.008 centímetros cúbicos.
C = 25,23 gramos por 1.000.
D = 25,43 gramos.
Ur = 0,37.

La fórmula de la Constante es:

$$\frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times \sqrt{C}}{5}}} = K$$

(1) Es el débit de algunos.

O sea,

$$\frac{0,37}{\sqrt{\frac{25,43 \times \sqrt{25,23}}{5}}}$$

Y las operaciones se disponen y practican de la siguiente forma:

1.° $\sqrt[2]{25,23} \times 25,43 = 5 \times 25,43 = 127,15.$

2.° $127,15 : 5 = 25,43.$

3.° $\sqrt[2]{25,43} = 5,04.$

4.° $0,37 : 5,04 = 0,073 = K.$

He aquí otro ejemplo, a concentración muy distinta:

v = 71 c. c.
V = 3,408 »
C = 31 »
D = 105,64 »
Ur = 0,75 »

$$\frac{0,75}{\sqrt{\frac{105,64 \times \sqrt{31}}{5}}} = 0,069$$

Se busca también la constante de cada riñón en cirugía urinaria, en combinación con el cateterismo uretral.

Para ello, una vez introducidas las sondas en los ureteres, se toma la sangre durante la primera media hora y se dosifica separamente la urea de cada riñón en la orina eliminada durante esa media hora primera.

Se dosifica igualmente la sangre y se calculan las dos constantes, una para cada riñón.

En los días siguientes, es conveniente calcular la constante, para ver si se corresponden o hay alguna diferencia.

Una última advertencia hemos de hacer, y es que la constante debe repetirse en los días siguientes, después de una alimentación regular.

Y que se hagan siempre dos dosificaciones de urea, tanto para la sangre como para la orina. Es muy poco el tiempo que esto exige y representa una gran seguridad.

Claro que esta comprobación no puede hacerse más que con el método de la ureasa, por lo ya dicho anteriormente.

V. VALOR DE LA CONSTANTE

LO QUE REPRESENTA.
APLICACIONES CLÍNICAS

Hemos visto, en páginas anteriores, que el coeficiente de Ambard era una cifra constante en el mismo individuo, aunque variase la cantidad de urea de la sangre, siempre que los restantes elementos que entraban en acción pudiesen variar igualmente.

Y dábamos, en el capítulo respectivo, ejemplos varios de Chabanier, André Weil, Ambard y nosotros. Y quiero aún añadir otro hecho demostrativo de la fijeza del coeficiente.

Estamos viendo un enfermo con los doctores Lafora y Paz Pardo, en el cual las diversas pruebas de constante practicadas (pasan de 10), acusan un coeficiente de Ambard de 0,21 a 0,24, con azotemias variables entre 0,43 y 0,89.

También hemos visto, en las páginas anteriores, el valor tan grande que tiene la concentración máxima, como medida de la potencia funcional del riñón. Igualmente sabemos que la cifra de urea de la sangre es uno de los elementos que condicionan la eliminación ureica, y esta cifra, por sí sola, tiene una gran importancia diagnóstica y pronóstica.

Ahora bien, si la concentración máxima, la azotemia y la constante van a la par; si estos tres factores tienen aproximadamente el mismo valor, ¿por qué no servirnos de uno cualquiera de ellos en lugar de practicar la prueba de la constante, que es más larga y más compleja?

Analicemos el valor de cada uno de estos elementos, aisladamente y en sus relaciones con la constante.

1.º *Concentración máxima y constante.*—Evidentemente, la concentración máxima y la constante siguen un cierto paralelismo en muchos casos. A una caída grande de la concentración máxima acompaña un aumento del coeficiente de Ambard. Pero de esto no se puede sacar la conclusión de que estos dos valores puedan ser sustituídos uno por otro, puesto que sabemos que la concentración máxima sólo mide el trabajo cualitativo del riñón, mas no el cuantitativo. Y, por otra parte, la concentración máxima podría sustituir a la constante si estuviese demostrado que todas las alteraciones del parénquima renal se tradujeran por una caída de la concentración máxima, cosa que no sucede. Hay, en efecto, trastornos renales acentuados que no alteran para nada la concentración máxima; es decir, que existen enfermos con lesiones renales graves, en los cuales se conserva el poder de concentrar la urea a límites altos, absolutamente como en las personas sanas.

Las alteraciones renales que se acompañan de descenso de la concentración máxima son aquellas de tipo

azotémico. Y este no es el único trastorno que presentan los nefríticos.

Y aun en éstos, no existe un paralelismo riguroso entre la concentración máxima (1) y la constante. Y no existe, pura y simplemente, porque la concentración máxima sólo depende de un factor—cualidad de parénquima—mientras que la constante depende de dos—alteración cualitativa y cuantitativa—, como luego veremos.

Y aun hay más. Aunque los detalles obtenidos por la concentración máxima tuviesen el mismo valor que los que nos da la constante, no podría sustituir aquélla a ésta, por lo difícil y molesto que es obtener la concentración máxima en las personas.

Azotemia y constante.—De todo el mundo es conocida la importancia que la azotemia tiene para el diagnóstico y el pronóstico de los enfermos nefríticos. En páginas anteriores hicimos referencia a ello. Sabemos que la escuela de Widal ha establecido dos grandes tipos clínicos de insuficiencias renales, unos que retienen urea y otros que retienen sal.

Estos que retienen urea, o azotémicos, no pueden diagnosticarse con seguridad más que por el análisis de urea en sangre, como hemos dicho ya.

Pero no es esto sólo. Como las nefritis azotémicas son progresivas, las dosificaciones sucesivas de urea en sangre nos van marcando las etapas, también progresivas, por que van pasando los enfermos hasta llegar

(1) Recuérdese lo que hemos dicho en páginas anteriores a propósito de la concentración máxima.

a la muerte. Esto también puede expresarse diciendo que la azotemia mide el pronóstico, de una manera rigurosa, en esta clase de enfermos.

Sabemos que el límite normal de la azotemia es de 0,35 gramos por litro y que va aumentando tanto más la proporción cuanto más enfermo esté el riñón, hasta el punto de que se ha podido establecer una escala de fechas de muerte en relación con la azotemia.

Y así se dice—cosa comprobada por la clínica—: «Cuando la retención oscila entre 0,50 y un gramo, el pronóstico no es inmediatamente fatal. Estas pequeñas azotemias se observan a veces en los brighticos cuya salud está poco comprometida (1). Entre 1 y 2 gramos, el pronóstico es más sombrío. Estos sujetos viven de uno a dos años. Entre 2 y 3 gramos, la supervivencia es de meses o semanas. Las cifras que pasan de 3 y 4 gramos se observan en los períodos finales de la enfermedad.»

A esto hay que hacer algunas aclaraciones. En primer lugar, para que la azotemia mate siempre es preciso que dure algunos días. Porque si esta azotemia depende, como vimos en páginas anteriores, de una oliguria acentuada, en este caso, una vez restablecida la diuresis, el sujeto se repondrá y volverá a su cantidad normal de urea en sangre. (2)

(1) Luego veremos lo que hay que pensar de esto.

(2) No creemos que haya necesidad de insistir más acerca de este asunto para hacer la distinción entre una azotemia verdadera, es decir, debida a un trastorno en la eliminación ureica por insuficiencia renal, y aquella otra azotemia debida únicamente al trastorno que representa la oliguria; es decir, de aquella azotemia que no depende más que de una condición: de que el sujeto

En segundo término, con azotemias más pequeñas de las marcadas como límite se puede morir. Esto se ve en los operados recientes, sujetos en los cuales el metabolismo nitrogenado está hondamente perturbado, por el hecho de la anestesia, y en los cuales el nitrógeno no ureico—que es tóxico—está en una proporción superior, respecto de la urea, que en el azotémico simple.

Nótese, por otra parte, como dice Ambard, que un enfermo vive largo tiempo con una azotemia inferior a un gramo, y a partir de un gramo, la supervivencia se acorta notablemente, y cuando llega a 2, franquean en menos de seis meses el camino que les queda para llegar a las cifras extremas de 3, 4 y 5 gramos, vecinas de la muerte.

Esto se explica fácilmente teniendo en cuenta lo que significa, en pérdida de parénquima renal, las diferentes azotemias.

Ambard dice: «Los enfermos que tienen un gramo de urea en su sangre han perdido un 90 por 100 de su actividad renal. Se concibe que sólo será preciso una agravación muy ligera de su nefritis para aumentar todavía esta pérdida funcional; un sujeto que ha perdido 98 por 100 de su actividad funcional renal, es un sujeto que, para orinar una cantidad media de urea,

no orine bastante agua para eliminar toda la urea, y ésta, por consiguiente, quede retenida.

Ambard propone llamar a los primeros, azotemicos del primer tipo, y a los segundos, del segundo tipo, hasta que salga otro nombre, dice él.

Nosotros propondríamos llamar a los primeros, azotemicos verdaderos, y azotemicos falsos, a los segundos.

necesita tener dos gramos en la sangre; si la pérdida funcional se eleva a 99 por 100 en lugar de 98—muy poco más—el enfermo necesitará tener 3 gramos de urea en la sangre, y por poco que la pérdida funcional se acentúe tendrá necesidad de 4 y 5 gramos de urea en su sangre.»

Es decir, que el aumento de 1 a 5 gramos de urea en sangre no significa mucha diferencia en pérdida de funcionalismo renal.

Como vemos, la azotemia por sí sola nos da datos de gran valor, no ya sólo clínicos, para el diagnóstico y el pronóstico, sino también para precisar—con arreglo a la experimentación más rigurosa—el grado de pérdida de actividad funcional de un riñón.

Y siendo así, ¿puede la azotemia sola sustituir a la constante? No, evidentemente.

Y aquí tenemos que repetir algo de lo dicho a propósito de la concentración máxima. La azotemia no es más que un dato y la constante depende de dos factores, de donde mayor precisión.

Así vemos que con azotemias diferentes, que no llegan a un gramo, el sujeto conserva una constante bastante fija.

El ejemplo nuestro, citado anteriormente, lo demuestra. Un enfermo con azotemia de 0,45 a 0,81 y con una constante fija alrededor de 0,2.

Aquí vemos además que la azotemia sola no nos da claro el pronóstico, puesto que la constante es mucho peor que la azotemia, considerada sola. Y clínicamente, el enfermo está muy mal.

Pero sucede además que, para las azotemias inferiores a un gramo, no sabemos la pérdida de función renal, y teóricamente, entre una azotemia normal y otra de un gramo, tendremos pérdidas de actividad renal de 0 a 90 por 100.

Con la azotemia solo, no podremos decir que un sujeto que tiene 0,55 de urea por litro de sangre esté poco, mucho o nada alterado en su funcionalismo renal.

Esto no nos lo puede dar más que la constante.

Las observaciones publicadas con azotemias inferiores a un gramo y pérdida de actividad renal considerable son ya muchas.

Se puede tener 0,40, 0,45 y 0,50 de urea en sangre y no ser azotémico (después de períodos digestivos, en diversas circunstancias), y, por el contrario, con azotemias pequeñas (el caso nuestro), se puede tener una gran pérdida de función renal (alrededor de 85 por 100, según el cálculo en el caso nuestro, visto con Lafora y Paz Pardo).

Así, pues, vemos que, analizados todos los factores que podrían darnos la clave exacta de la función renal, sólo la constante llena todas las aspiraciones.

Vamos a verlo. *La Constante de Ambard nos da la cantidad y la calidad del parénquima renal.*

Para lo que se refiere a la cantidad de parénquima renal, hemos de citar con todo detalle un experimento divinamente conducido, y que es único, de André Weil. Su importancia es enorme (1).

(1) Esta observación está copiada también en el libro de Ambard y en los trabajos de Chabanier.

André Weil, en Octubre de 1911, alimenta a un perro de 11 kilogramos con 450 gramos de carne cruda desde el día 20 del mes.

A partir del día primero de Noviembre el perro alcanza su concentración máxima, como se ve en las cifras siguientes:

Fechas	Volumen de orina	Urea por litro de orina
2 Noviembre	215 c. c.	106,1 gramos
3 »	208 »	106,7 »
4 »	220 »	105,5 »
5 »	203 »	106,2 »

El 4 de Noviembre se investiga la constante ureosecretoria — Ur 0,50; D á 25 $^0/_{00}$ y 70 kg. = 222,4 gramos — K = 0,0336.

La constante de un riñón, suponiendo los dos riñones iguales, debe ser igual a

$$K = \frac{0,50}{\sqrt{111,2}} = 0,0474$$

El 6 de Noviembre se le anestesia con cloralosa. Se le quita el riñón izquierdo, cuyo peso es de 47 gramos.

En los días siguientes a la nefrectomía, cae la concentración ureica en la orina, pero pronto recobra su tanto normal.

Véanse las cifras:

Fechas	Volumen de orina	Urea por litro de orina
7 Noviembre	280 c. c.	47,3 gramos
8 »	410 »	69,6 »
10 »	250 »	97,1 »
11 »	220 »	106,0 »

Como se ve, la concentración de la urea en la orina ha subido a su concentración anterior a la nefrectomía, que era la concentración máxima. Esto nos demuestra que la calidad del parénquima renal ha vuelto a su primitivo estado y que cualquier modificación que haya ahora en la constante ureo-secretoria no dependerá más que de la cantidad de dicho parénquima, puesto que la concentración máxima, que es lo que mide la calidad, está en su primitivo número.

El 12 de Noviembre se investiga la constante ureo-secretoria y se encuentra:

$$K = \frac{0,54}{\sqrt{126,6}} = \frac{0,54}{11,25} = 0,048;$$

Es decir, que se encontró una cifra casi igual a la que se había previsto.

Durante las semanas siguientes, se siguieron, con ayuda del coeficiente, los progresos de la hipertrofia compensadora.

El 26 de Noviembre se encuentra:

$$K = \frac{0,49}{12,31} = 0,0398$$

La hipertrofia, durante las dos primeras semanas, ha sido, pues, muy rápida. Según el cálculo ha debido ser de 25 gramos de parénquima renal.

El 5 de Diciembre se encuentra:

$$K = \frac{0,56}{15,1} = 0,037$$

El 23 de Diciembre:

$$K = \frac{0,52}{14,5} = 0,0358$$

Y el 6 de Enero, dos meses después de la operación, se encuentra:

$$K = \frac{0,58}{13,95} = 0,0351$$

En este momento, según el cálculo, el animal ha recuperado su peso de parénquima renal. El peso del riñón extirpado, siendo de 47 gramos el peso inicial de los dos riñones, debía de ser de 94 gramos, con un coeficiente de 0,0336, y el del riñón restante debe ser, para una Constante de 0,0351, de $\left(\frac{0,0336}{0,0351}\right)^2 \times 94 = 86,13$ gramos.

Se mató al animal y su riñón pesó 85,2 gramos, es

decir, el peso previsto casi exactamente. (André Weil. *L'azotemie au cours des nephrites chroniques*, página 59.)

Otras observaciones, en enfermos, de Ambard y Chabanier, de Chabanier y de nosotros mismos, demuestran, aunque no de una manera tan clara, esto mismo. Y no lo demuestran de manera tan evidente porque tanto las observaciones de los autores franceses como las nuestras están hechas en enfermos con lesiones tuberculosas u otras de los riñones, tuberculosis unilateral evidentemente, pero con lesiones, *por lo menos nefríticas*, si no tuberculosas, también del otro riñón. Y en casos semejantes, el experimento no ofrece todas las garantías deseables.

Nosotros hemos hecho la prueba en una mujer con una tuberculosis renal del lado derecho, muy al principio, con una constante global de 0,078.

La constante calculada de los dos riñones, previo cateterismo ureteral, daba:

Para el derecho (enfermo), K = 0,1.

Para el izquierdo (sano), K = 0,079.

Le hice la nefrectomía del lado derecho. La historia clínica era muy clara de tuberculosis renal, con pus y bacilos en la orina y mediana disminución de las concentraciones del lado enfermo con respecto al sano.

Un mes después de la intervención la constante era K = 0,080.

Ambard y Chabanier relatan la observación de un sujeto tuberculoso, con una constante global de K = 0,069.

Quitado el riñón enfermo, se calculó que la constante debiera ser K = 0,085, y resultó ser K = 0,088.

De modo que se puede decir, como primer punto, que la Constante de Ambard permite conocer, con bastante seguridad, la cantidad de parénquima renal, y aún más, que es el único medio fisiológico, hasta ahora conocido, que nos asegura de la existencia de uno ó de los dos riñones. Decimos medio fisiológico porque por el cateterismo ureteral también podemos enterarnos si existen uno o los dos riñones; pero este es un recurso técnico.

Por este medio, podemos hacer entre muchos individuos la comparación exacta del valor funcional de sus riñones respectivos, como dice Chabanier.

Este autor pone el ejemplo siguiente:

Supongamos tres sujetos con las constantes ureosecretorias respectivas siguientes:

0, 70 (normal)
0,140
0,210

Estas constantes son entre ellos como las cifras 1, 2 y 3. Calculemos las eliminaciones de los sujetos de las constantes 2 y 3 para una misma cantidad de urea en sangre y con relación a la eliminación del sujeto de la constante normal.

Nada más fácil que esto. Tomando como igual a 1 la eliminación del sujeto cuya constante es igual a 0,070, la eliminación de aquel cuya constante es 0,140 será de $^1/_4$, y la de aquel cuya K = 0,210 será de $^1/_9$.

Es decir, que el individuo de K = 0,140 tendrá so-

lamente $^1/_4$ de su parénquima y aquel de K = 0,210 solamente $^1/_9$ de su parénquima.

Es decir, que así como las constantes van de lo normal al doble y al triple, las actividades secretorias son entre sí como 1, $^1/_4$, $^1/_9$.

La Constante de Ambard nos da el valor de la calidad del parénquima renal.

Esto se ve claramente en los enfermos afectos de afecciones médicas del riñón; es decir, de enfermedades que no alteran notablemente la cantidad de riñón, pero sí modifican grandemente su calidad.

Además, esto se desprende claramente de todo lo que llevamos dicho anteriormente. En efecto; si la constante representa una relación entre la urea de la sangre y la eliminación ureica por la orina, es evidente que esta eliminación será tanto mejor cuanto más conservado esté el órgano renal, y cuanto mejor el riñón elimine, tanto mejor será la constante.

Y es fácil convencerse de la influencia que la calidad del parénquima tiene en la constante. Ya sabemos que la concentración máxima es función de cualidad de riñón. Luego siempre que la concentración máxima esté baja, el órgano estará alterado cualitativamente. De donde se deduce que si hay enfermos que presentan, junto con una caída de la concentración máxima, una mala constante, es evidente que la constante dependerá también de la calidad del riñón. Y esto es lo que sucede en la práctica.

Hay muchas observaciones, en personas y en animales, que demuestran esto de una manera clara.

Nosotros tenemos un caso que tiene todo el valor de un experimento. Se trataba de una señora, vista por diferentes médicos con diagnósticos diversos. Nosotros la vimos y comprobamos que se trataba de una nefritis crónica clorurémica, con ligera albuminuria y ningún síntoma de retención ureica. La enferma estaba enormemente hinchada, hasta mitad de los muslos y con todo el cuadro clínico de una clorurémica.

Le hicimos las diferentes pruebas de suficiencia renal, encontrando: moderada albuminuria (0,77 por 1.000); mala eliminación de sal; tensión normal; azotemia, hecha diferentes veces, oscilaba entre 0,25 y 0,35 por 1.000. Constante (dos veces en una semana), de 0,065 a 0,068.

La concentración ureica variaba entre 23 y 27 por 1.000.

La pusimos a un régimen conveniente de alimentos y medicación, y al cabo de los tres meses la consideramos curada y en disposición de tantear la dósis de sal que podía tolerar. Empezamos a darle poca cantidad de sal al día; pero por una circunstancia ajena totalmente al caso científico, estuvo durante cinco días tomando 10 gramos de sal diarios, sobreviniéndole, a consecuencia de ello, graves trastornos digestivos, una caída de la concentración a 16 por 1.000 y una subida de la constante a 0,088. Sometida nuevamente a un régimen severísimo, consiguió mejorar, y en la actualidad—hace tres años—se encuentra perfectamente.

Esta enferma, en un período alarmante de su padecimiento, fué vista en consulta con nosotros por los doctores González Bravo y Oliva.

En los animales es muy corriente y fácil de hacer el siguiente experimento: Someterlos a la dieta de carne cruda, para investigar la concentración máxima; después se les provocan trastornos nefríticos y se ve que baja la concentración máxima y sube la cifra de la constante. De modo que lo que teóricamente podía preverse, resulta comprobado con la práctica y la experimentación.

Así, pues, en definitiva, puede decirse que la Constante de Ambard depende de la cantidad y de la calidad del parénquima renal.

Las otras condiciones, ¿pueden influir en la constante? Prácticamente, no hay otros factores que influyan en la constante, puesto que las demás sustancias que el riñón elimina no alteran el coeficiente, en el sentido de que poco importa que la cantidad de las otras sustancias suban o bajen: la constante queda igual.

Para el cloruro de sodio, uno de los elementos más importantes de la eliminación renal, se ha visto que puede variar la proporción de esta sustancia de 8 a 30, y, sin embargo, la constante permanece invariable.

Hemos de notar, sin embargo, que en la práctica se ha visto que los enfermos llamados hidropígenos o clorurémicos tienen, por regla general, constante baja. Parece que en estos enfermos están modificadas favorablemente todas las eliminaciones, menos la de los cloruros.

Y para la glucosa, otra de las sustancias cuya secreción está bien estudiada, se ha visto que, determinando

la constante primeramente y provocando luego una glucosuria acentuada, la cifra de la constante permaneció fija.

Finalmente, Ambard ha hecho experimentos en animales, para estudiar la influencia que los cambios de temperatura tendrían sobre la constante.

Los perros han sido previamente curarizados para poder manejar mejor su temperatura. Para el frío, se les ponía hielo sobre el vientre. Para el calor, se les metía en un baño a 39°.

Ha visto que la eliminación ureica calculada a 25 por 1.000, para una misma azotemia, disminuye mucho con el frío.

Y, además, que el enfriamiento modifica la constante en sentido desfavorable; se hace más alta.

Ha calculado, por último, la variación de la eliminación ureica en función de la variación de un grado centígrado, y ha visto que dicha variación es de 12 por 100 aproximadamente.

Estos datos tienen gran importancia desde el punto de vista de fisiología renal; pero no nos podemos entretener más en ellos.

Para ser completos, ya que nosotros somos tan decididos partidarios de la constante, diremos que Jones y Austin, con sus observaciones en personas normales y con los resultados de Addis y Watanabe, (1) Peper y Austin, (2) pensaron que el coeficiente de Ambard es *todo menos constante.*

(1) *Jour. Biol. Chem.* 1916, vol. XXIV.
(2) *Idem.* 1915, vol. XXII.

Han hecho el estudio, en la Universidad de Pensylvania, de personas enfermas, dosificando la urea, sirviéndose del método de la ureasa.

Mc Lean y Selling han comprobado la fórmula de Ambard, usando el método exacto de Folin, y dicen que el coeficiente de Ambard debe ser considerado como constante. Encontraron, como Ambard, la cifra de 0,06 a 0,08 como número de la constante.

Las conclusiones del trabajo de Jones y Austin son:

1.° La fórmula de Ambard no expresa precisamente las leyes de la función renal, en lo que respecta a la eliminación de la urea.

2.° El límite normal de urea en sangre en personas no nefríticas, bajo las condiciones ordinarias de vida y alimentación, es aproximadamente de 0,35 por 1.000. Los números más altos deben ser considerados como revelando un trastorno de la función renal.

3.° En la gran mayoría de casos nefríticos se halló que un aumento del índice iba acompañado de una elevación de la urea de la sangre, y que el índice no añadía dato nuevo para el diagnóstico y el pronóstico al obtenido por la dosificación de la sangre sólo.

4.° En ciertos casos se encontró el índice bajo cuando la urea de la sangre se movía dentro de límites normales. Esto pasaba en los arterioesclerosos y en enfermos con descompensación cardíaca.

5.° En la determinación del índice de Ambard puede haber mucho error al no recoger bien toda la orina.

6.° El índice ureico muestra grandes variaciones

en el mismo individuo, lo mismo en las personas normales que en las nefríticas.

7.º Para el diagnóstico y pronóstico clínico la investigación de urea en sangre da tantos datos y es más fácil de practicar que la constante de Ambard. (1)

Los casos de que se sirvieron se dividen en tres grupos: casos sin ningún signo de nefritis, ni por la clínica ni por el laboratorio; sin arterio-esclerosis ni descompensación cardíaca. Otro grupo, de nefríticos en distintos períodos de gravedad. Y, finalmente, enfermos no nefríticos evidentes, pero con trastornos vasculares o de descompensación cardíaca.

* * *

¿Qué deducciones prácticas podemos sacar de estos nuevos medios de diagnóstico funcional del riñón, representados por la Constante de Ambard? Se desprenden, evidentemente, de lo ya dicho en páginas anteriores.

Se ha fantaseado mucho acerca del valor que se debe conceder a la Constante de Ambard, tanto por sus partidarios como por sus detractores.

El coeficiente de Ambard, como se deduce de las anteriores páginas, representa la medida del trastorno de la eliminación ureica, y no representa otra cosa más que esto. Mide la imperfección uremígena. Querer que la cifra de la constante nos dé la medida de todas las

(1) Ya hemos dado nosotros anteriormente todas las razones en que nos apoyábamos para sustentar una opinión contraria a la de los autores americanos.

alteraciones de que estén afectos los riñones, es no conocer los fundamentos fisiológicos de este método de exploración.

Los partidarios irreflexivos de la constante y aquellos otros cirujanos que no aciertan con la valoración justa de cada síntoma o de cada método exploratorio para llegar a un diagnóstico, pensaron que con la constante estaba el problema resuelto, y que, con arreglo a un número que le darían en el laboratorio, el pronóstico operatorio estaba asegurado; y que, además, con la investigación de la constante, estaban dispensados de otras exploraciones, si no más difíciles, más entretenidas, necesarias siempre que se va a operar un riñón.

Y basados únicamente en la cifra de la constante, sin otras exploraciones, se han llegado a tomar determinaciones operatorias en enfermos en los cuales más elementos de juicio hubieran sido necesarios para evitar un fracaso, fracaso que, por otra parte, se ha achacado equivocadamente a la constante.

El coeficiente de Ambard, que no es más que la medida de un fenómeno fisiológico, que no es otra cosa más que la representación numérica de las leyes que presiden a la eliminación de la urea, tanto en el hombre sano como en el enfermo, cuando se aplica a la clínica tiene el valor de ser un método de exploración más, que no excluye a ningún otro, sino que se completa con todos los demás recursos de que disponemos para llegar a establecer un diagnóstico y un pronóstico en nuestros enfermos renales.

Ahora bien; lo que sucede es que, tanto en los en-

fermos médicos como en los quirúrgicos del aparato urinario, el pronóstico está condicionado, en gran parte, por el trastorno de la eliminación ureica, y como esto es lo que mide el coeficiente de Ambard, de aquí su gran valor.

LA CONSTANTE EN EL RIÑÓN MÉDICO

En las nefritis médicas, es decir, en aquellos enfermos con trastornos dependientes del riñón, que aparecen de una manera más o menos brusca y con mayor o menor violencia, con ocasión de una infección, intoxicación, etc., desapareciendo todo ello en las formas agudas y persistiendo, de una manera atenuada, en los casos crónicos, la permeabilidad para la urea, o mejor, la potencia eliminadora del riñón para la urea, está conservada unas veces, trastornada otras.

En las nefritis agudas son distintos los casos que suelen presentarse. Desde una forma atenuada, con ligera disminución de la cantidad de orina, poca albúmina, edemas discretos y escasos elementos patológicos en el sedimento urinario, hasta aquellas otras formas con ataques de eclampsia y anuria, que matan rápidamente, hay todos los grados.

La eliminación ureica no está trastornada en todos estos enfermos de la misma manera ni en el mismo grado.

En las nefritis agudas pasajeras y en aquellas otras de mediana intensidad, no suele haber retención ureica considerable y persistente, y el coeficiente de Ambard permanece dentro de los límites normales.

Hay, sin embargo, en estos enfermos una elevación grande y brusca de la cantidad de urea de la sangre cuando están en oliguria acentuada. Entonces, esta azotemia no traduce una alteración ni de cantidad ni de calidad de parénquima renal; esta azotemia, como hemos dicho antes y por el mecanismo que hemos explicado, depende de la oliguria. Se retiene la urea en la sangre porque el riñón no orina suficiente agua para eliminarla, no porque su parénquima esté tan alterado que le impida cumplir esta función.

Claro es que en estos casos—véase lo dicho en páginas anteriores—será inútil investigar el coeficiente de Ambard, porque nos dará resultados disparatados y falsos. Unicamente la cifra de urea en sangre puede guiarnos para el pronóstico. Pero por elevada que ésta sea, si la diuresis se restablece, el enfermo puede curar, si entonces baja la azotemia. Si, por el contrario, la oliguria persiste, o, si después de restablecida la diuresis, la azotemia continúa dentro de límites altos, nos encontraremos en el caso de las nefritis pasadas al estado crónico con mala eliminación de ázoe. Ahora nos ocuparemos de ello.

Nosotros hemos hecho dosificaciones de urea en sangre e investigado el coeficiente de Ambard en enfermos nefríticos agudos de las salas de Marañón, del Hospital General. Cuando la oliguria era acentuada hemos practicado sólo la dosificación de urea en sangre, y la constante, cuando comprendíamos—véase más atrás—que podría ser verdadera.

Salvo en los períodos de anuria, nunca hemos en-

contrado cifras altas de azotemia—oscilaban entre 0,27 y 0,41.

En estos enfermos agudos empezamos, ayudados por el señor Rosique, a buscar el índice colesterinémico, comparándole con el coeficiente de Ambard. Una primera nota con los resultados enviamos al Congreso de Medicina (Madrid, 1919).

La cifra de las constantes ha oscilado entre 0,085 y 0,11. Unicamente hemos encontrado cifras altas de azotemias—1,16 y 2,12—en dos casos de intoxicación, con nefritis sobreaguda y anuria, por ácido sulfúrico y sublimado, respectivamente.

Por el contrario, en otro caso de intoxicación por sublimado, a pesar de que el enfermo murió con síntomas urémicos, hallamos una cifra de azotemia de 0,30 por 1.000.

Modernamente, el estudio de la azotemia y de la Constante de Ambard se ha aplicado a la valoración de las lesiones de riñón que pueden ser motivo de litigio. Nos referimos a los casos médico-legales de traumatismos renales.

En el reciente Congreso de Medicina (Madrid, Abril, 1919), nos hemos ocupado nosotros, con motivo de algunos casos clínicos, del aspecto médico-legal de los traumatismos del aparato urinario en general, y refiriéndonos aquí sólo a la parte renal, hemos de decir que en estos días hemos vuelto a ver a uno de los enfermos de que allí se habla, el cual, estudiado desde el punto de vista de su suficiencia renal con ayuda del coeficiente de Ambard, nos ha mostrado una disminu-

ción de función lo suficientemente acentuada para que se le pueda considerar como un caso de nefritis traumática constituída y de pronóstico mediano.

Decíamos nosotros, en el trabajo antes citado, que el médico encargado de la asistencia de un herido tenía que dictaminar en su declaración de sanidad si al lesionado le había quedado, como consecuencia de su lesión, deformidad o impedimento alguno, y, en el caso particular de los accidentes del trabajo, declarar sobre la capacidad o incapacidad, y, en este último caso, valorar ésta.

De sobra se comprende que esta peritación, fácil en la mayoría de los casos, encontrará en otros dificultades casi invencibles, dependientes unas de la deficiencia de nuestros medios exploratorios, e imputables otras al organo de que se trata.

En efecto; nada más fácil que valorar el daño causado a un individuo que, por el hecho de un traumatismo, pierde un riñón. (Una contusión o una herida con rotura evidente y grande de riñón, por estallido, por cualquier conmoción, etc., con hemorragia, dolores, tumoración en el flanco, indicación urgente de intervención y nefrectomía.) Hay relación de causa a efecto entre el traumatismo y la nefrectomía, necesaria para salvar al herido. (Otro caso (1). Contusión violenta sobre el flanco; rotura del riñón en tres pedazos; hemorragia interna y muerte.) Aquí también es evidente la relación de causa a efecto entre el traumatismo y la muerte.

(1) Las piezas a que se refieren estos casos fueron presentadas por nosotros al Congreso de Medicina.

En estas circunstancias no puede haber, y no hay, lugar a la discusión.

Pero no sucede lo mismo en aquellos casos en los que, después de una contusión en región lumbar, en sitio correspondiente a riñón, pasados los días siguientes al traumatismo, con hemorragia discreta, dolor al orinar, sensación de dolor espontáneamente y a la palpación en el flanco, etc., con los síntomas, en suma, de una contusión renal no intensa, pasados los primeros días, y apagados todos los trastornos, el enfermo se queja de dolor persistente, y posteriormente comienza con todo el cuadro sindrómico de una nefritis.

Si los casos se desarrollan de una manera tan escalonada y tan seguida, hay poco lugar para la duda y nos inclinaremos a admitir que el traumatismo ha engendrado la nefritis. Esto es claro.

Pero en otras ocasiones, como en uno de nuestros casos, el enfermo no presentó como secuela de su traumatismo—después de las hemorragias y dolores primeros—más que un dolor espontáneo y a la palpación en el riñón derecho.

Ahora bien; este dolor—desde luego imputable al traumatismo—, ¿traducía la existencia de una lesión renal con insuficiencia funcional del órgano?

Esto es lo que nos pueden aclarar los modernos métodos exploratorios de que tratamos.

Y aun en el caso anterior, demostrada la existencia de la nefritis, imputable desde luego al traumatismo, no están todos los puntos aclarados. En efecto; no basta declarar que la nefritis ha sido debida al trau-

matismo; es necesario, además, valorar la disminución de función que, por este hecho, ha sufrido el órgano.

Y tanto en uno como en otro caso, la investigación de la azotemia y del coeficiente de Ambard nos es de gran utilidad, y de tanta mayor utilidad cuanta mayor extensión vayan adquiriendo estos medios de exploración y más sean los casos observados.

En nuestros enfermos lo hemos investigado y con el siguiente resultado: En uno de ellos, los trastornos nefríticos se presentaron poco después del traumatismo y fueron agravándose poco a poco, quedándole sólo al enfermo el dolor renal y pequeña cantidad de albúmina. Investigamos la azotemia y el coeficiente de Ambard, encontrando en un primer examen cifras sensiblemente normales (Az = 0,38 K = 0,079). Pero recientemente, tres meses después del accidente, le hemos vuelto a ver, porque los síntomas no desaparecían y el enfermo se sentía más molestado, encontrando un trastorno evidente de la función ureica (Az = 0,68 K = 0,11).

En este caso, únicamente la investigación de la azotemia y de la Constante de Ambard, han podido darnos clara cuenta del trastorno aportado a la suficiencia renal por el hecho del traumatismo.

En otro caso, también observado por nosotros, a consecuencia del traumatismo, hizo explosión una nefritis mixta—hidropígena y clorurémica—con trastornos en la eliminación del agua y de los cloruros; pero se trataba de un sujeto que anteriormente ya había padecido de edemas y presentado albúmina en su orina.

Heitz-Boyer ha publicado el caso más interesante a

este respecto, a juicio nuestro, no sólo por el caso en sí, sino porque hizo hospitalizar a este enfermo y pudo practicar en él todas las investigaciones necesarias.

Un hombre, viajando en un tranvía, sufre una violenta contusión en la región lumbar; pierde el conocimiento, y una hora después del accidente, sintiendo grandes y bruscos deseos de orinar, expulsa coágulos de sangre y orina teñida de rojo. Posteriormente tuvo grandes deseos de orinar, polaquiuria y hematuria, ésta complicada con cólicos intestinales y deposiciones sanguinolentas. La diarrea con hemorragia duró cuatro o cinco días.

La polaquiuria y la hemorragia siguieron durante diez y ocho o diez y nueve días, hasta que desapareció, persistiendo sólo la albuminuria.

Los dolores en región lumbar, sobre todo a la derecha, que presentaba desde que sobrevino el accidente, le obligaron a entrar en el hospital; hasta tal punto eran insoportables y rebeldes a todo tratamiento médico (reposo, hielo, calmantes, etc.)

Ya en Necker, Heitz-Boyer le hace una exploración funcional completa con cateterismo ureteral, encontrando a la derecha una constante de 0,147 y a la izquierda de 0,129. La constante global es de 0,103.

Como se ve, los dos riñones (más el derecho que el izquierdo), están alterados desde el punto de vista de la función ureica, y la medida de este trastorno sólo nos la podía dar la investigación de la Constante de Ambard.

El enfermo salió del hospital notablemente mejorado

y fué visto de nuevo un año después próximamente, practicándosele otra vez las exploraciones de suficiencia funcional, también con cateterismo ureteral.

Para el riñón derecho, la azotemia era de 0,52 y la constante de 0,141; para el izquierdo, K = 0,127.

Los dos resultados difieren poco, y los dos demuestran la existencia de una nefritis azotémica, cuyo pronóstico es siempre malo.

Widal, Lemierre y Weil, han estudiado la azotemia y la constante en un caso de albuminuria orthostática.

El enfermo no tenía albúmina estando acostado, pero en cuanto se levantaba, y todo el tiempo que estaba de pie, presentaba un gramo y más por litro de orina.

Dosificaron en diferentes días la urea de la sangre e nvestigaron la constante en las dos posiciones, de pie y acostado.

He aquí algunos de sus resultados:

	Acostado	Levantado
Azotemia	0,48 gramos	0,48 gramos
Constante	0,087 »	0,216 »
Albúmina	»	1 »

Sale del hospital sin albúmina. Se le hace nuevo examen:

	Acostado	Levantado
Azotemia	0,27 gramos	0,27 gramos
Constante	0,084 »	0,091 »

Reaparece la albúmina:

	Acostado	Levantado
Azotemia	0,35 gramos	0,35 gramos
Constante.....	0,084 »	0,12 »
Albúmina	»	0,20 »

Desaparece de nuevo la albúmina:

	Acostado	Levantado
Azotemia	0,49 gramos	0,49 gramos
Constante	0,087 »	0,089 »

Se ve por estos datos que en la albuminuria orthostática, por el hecho de la posición, se trastorna la eliminación ureica. Estando acostado el sujeto y sin albúmina en su orina, la Constante de Ambard oscila entre 0,084 y 0,087, cifra aproximadamente normal y moviéndose dentro de los mismos límites normales. Mientras que, cuando el individuo está levantado, junto con la aparición de la albúmina, se comprueba una elevación de la Constante de Ambard (0,12 y 0,216), que es tanto más alta cuanto mayor es la cantidad de albúmina.

En suma: de esta observación puede deducirse que en la albuminuria orthostática, la aparición de la albúbina por la posición coincide con un trastorno de la eliminación ureica. Y como dice Widal: «El trastorno del funcionamiento renal es todavía demasiado pequeño, demasiado intermitente, para dar lugar a síntomas

clínicos o para ser descubierto por los procedimientos habituales de exploración. Sólo un método, extremadamente sensible, como el de Ambard, permite despistarlo.»

Pero donde la investigación de la azotemia y de la Constante de Ambard dan resultados más satisfactorios es en el estudio de las nefritis crónicas. Gracias a la azotemia y a la constante se ha podido aislar perfectamente un tipo de nefritis crónica, y gracias a estos métodos el diagnóstico y el pronóstico de los nefríticos se hace de una manera fácil y cómoda.

Recordemos que modernamente se admiten cuatro grandes tipos clínicos de nefritis crónica, o mejor, que hay cuatro síndromes, bien diferenciados, en los trastornos crónicos del riñón: *síndrome albuminúrico, síndrome clorurémico, síndrome hipertensivo y síndrome azotémico.*

La forma albuminúrica se caracteriza exclusivamente por la albuminuria permanente, sin que a este síntoma vengan a añadirse otros trastornos dependientes de alteración renal. Son enfermos con una cantidad no despreciable de albúmina, sin cloruremia, sin azotemia, sin hipertensión ni disminución de la función renal. Tienen, única y exclusivamente, una albuminuria abundante y persistente.

La forma hipertensiva se define por los síntomas cardio-arteriales. Aquí están todos los síntomas que Dieulafoy había descrito—o, mejor, agrupado—con el nombre de *pequeño brightismo,* así como también otros, considerados como dependientes de la nefritis

hidrúrica, de Castaigne o como complicación de ella. Widal ha dado realidad a este tipo clínico, aunque fueran Vázquez y sus discípulos los que le describieron por primera vez, y estudiaron, antes que nadie, todos los efectos de la hipertensión en el curso de las nefritis crónicas.

La hipertensión arterial, unida a la hipertrofia del ventrículo izquierdo y al ruido de galope, dan realidad clínica a esta forma. Todos los trastornos que presentan estos enfermos son dependientes de su lesión cardio-arterial.

La forma clorurémica se caracteriza clínicamente por los edemas y todos los trastornos dependientes de ellos, y fisiológicamente, por un trastorno del equilibrio clorurado, por la retención de la sal.

La forma azotémica se manifiesta por un trastorno en la eliminación de la urea, por la retención ureica, estando los síntomas que la definen en íntima relación con este fisiologismo perturbado.

Si ahora nos fijamos, veremos que la insuficiencia renal no puede revestir más que dos formas, como dijimos en páginas anteriores: o hay insuficiencia para la eliminación de la sal, o hay insuficiencia para la eliminación de la urea.

Y si en clínica se presentasen los nefríticos crónicos adoptando siempre sólo uno de los cuatro tipos descritos, y se conservase la forma pura durante toda la evolución del proceso, no tendríamos necesidad de recurrir a ningún medio auxiliar para diagnosticar y pronosticar en estos enfermos.

Pero sucede, todo el mundo lo sabe, que raramente se dan en clínica los tipos puros—se dan a veces sólo al principio del proceso—, sino que se combinan unas formas con otras, y además, por el solo análisis clínico del enfermo, es muy difícil, en muchas ocasiones, relacionar un síntoma observado con el trastorno del fisiologismo que le produce.

En efecto; la forma azotémica y la hipertensiva tienen muchos síntomas comunes; no hay necesidad de insistir en ello. La forma clorurémica, que parece la más fácil de deslindar, no lo es tanto si nos ponemos a considerar que no es sólo el edema externo lo que tienen estos enfermos, sino que también hay edemas de los órganos profundos, del aparato digestivo, del cerebro, etc., que se traducirían clínicamente por síntomas iguales a los que caracterizan más especialmente a las formas hipertensiva y azotémica.

De modo que para diagnosticar bien a un nefrítico crónico hay que hacer pruebas encaminadas a descubrir cada uno de los síndromes que puedan presentar. Y como, por otra parte, la forma azotémica puede no dar síntomas clínicos durante algún tiempo de su evolución, y es también la más grave y la complicación más fatal que tienen estos enfermos, de aquí que en todo nefrítico crónico deba practicarse la investigación de la azotemia y del coeficiente de Ambard de una manera sistemática, junto con los otros medios de exploración que consideremos necesarios en cada caso.

La cifra de urea en sangre y la constante están elevadas en los nefríticos crónicos azotémicos, y no lo es-

tán en las otras formas de nefritis, forma clorurémica, hipertensiva, etc.

Ya hemos referido antes el caso particularmente interesante de una señora seguida por nosotros durante mucho tiempo con anasarca, albuminuria, cilindros, etcétera, y síntomas de aparato digestivo y respiratorio, lo bastante graves para que un distinguido especialista de vías digestivas diagnosticase un tumor maligno del estómago *no palpable*. Los trastornos respiratorios eran de bronquitis.

Esta enferma, después de explorada convenientemente, desde el punto de vista de su función renal, fué diagnosticada de *nefritis crónica clorurémica* y sometida a régimen durante bastantes meses.

La dosificación de urea en sangre y el coeficiente de Ambard eran normales. (Véase más atrás.)

Unicamente presentó un trastorno ligero de eliminación ureica a consecuencia de perturbaciones digestivas, por ingestión excesiva de sal.

Esta enferma, que presentaba un cuadro alarmante de edemas, bronquitis, trastornos digestivos, de vómitos, diarrea, dolor de estómago, etc., no tenía modificación alguna en su eliminación ureica, cosa que nos demostró la Constante de Ambard, y pudimos, gracias a esta exploración, establecer un diagnóstico exacto y un pronóstico mucho menos grave que de haberse tratado de nefritis azotémica.

Ya dijimos que a esta enferma la vimos primeramente en consulta con los doctores G. Bravo y Oliva.

La enferma, sometida a un régimen declorurado severísimo, se puso bien.

El año pasado la vimos en consulta, por trastornos menopaúsicos, con el doctor Marañón.

Y recientemente, en estos días (Junio, 1919), la hemos vuelto a ver. Sigue sin presentar ningún trastorno, aunque siempre sometida a régimen declorurado.

La constante investigada en estos días ha sido muy baja 0,058. Los trastornos menopaúsicos tienden a desaparecer.

Otros muchos casos de nefritis clorurémica confirman este hecho, a saber: que en las formas puras, el coeficiente de Ambard se mueve dentro de los límites normales.

En las formas estas con retención de sal, han señalado Ambard y André Weil un hecho que está en contradicción con lo observado por nosotros en tres de nuestros enfermos.

Ambard y Weil ven un enfermo sometido a régimen declorurado, sin edemas (antes los había tenido) con una albuminuria pequeña. Una primera constante da 0,067. Ocho días más tarde, 0,068. Había, pues, permeabilidad normal para la urea.

Agregan a su alimentación 10 gramos de sal por día. Con este régimen, aumenta el peso del enfermo y aparece el edema en los maléolos; sube la albuminuria. La constante baja (0,057). Dos días después, 0,054.

Se suprime la sal; pierde de peso, baja la albúmina y la constante vuelve a su punto de partida.

Como se ve, dicen estos autores, ha bastado admi-

nistrar a este enfermo una dosis diaria de cloruros sobrepasando la dosis tolerada, para provocar, no sólo la aparición del edema y el aumento de la albúmina, sino también un aumento de la permeabilidad renal a la urea.

Nosotros lo que hemos visto en tres de nuestros clorurémicos ha sido el aumento del edema, de la albúmina, de la azotemia y de la constante cuando han pasado bruscamente de un régimen declorurado a un régimen con sal, tomando mucha más cantidad de sal de la que podían tolerar. Estas transgresiones de régimen han sido hechas espontáneamente por el enfermo, sin tener en cuenta el perjuicio que podían acarrearle.

La disparidad entre la observación de Ambard y Weil y las nuestras quizás esté en el hecho de que en su enfermo no se produjeron trastornos gástricos de consideración, como en los nuestros, a consecuencia de la ingestión excesiva de sal. Posiblemente, fueron estos trastornos de aparato gastrointestinal los que hicieron aumentar en nuestros casos la azotemia y la constante, quizás por el mismo mecanismo que en los perros se producen nefritis por ingestión excesiva de carne. (Véase más atrás.)

Pero suba o baje el coeficiente, lo que está fuera de duda es que en las nefritis clorurémicas, sometido el enfermo a régimen, la eliminación de la urea (Constante de Ambard) se hace como normalmente.

No sucede lo mismo en las formas azotémicas, en las cuales la azotemia y la Constante de Ambard están elevadas.

Para las azotemias pequeñas (hasta un gramo), es de absoluta necesidad practicar la prueba de la constante si queremos conocer el grado de impermeabilidad renal para la urea, tanto más si el enfermo está a régimen variable. Para las azotemias superiores a un gramo, la sola dosificación de urea en sangre puede bastarnos en la mayoría de los casos.

En páginas anteriores nos hemos referido a un enfermo visto en consulta con los señores Lafora y Paz Pardo.

Se trataba de un enfermo con trastornos de demencia senil, poliuria, polaquiuria, disminución de las eliminaciones, hipertensión, albúmina, oscilando entre 2 y 3 gramos por 1.000. Anteriormente, hacía años, padeció un ataque de uremia, de cuyo ataque no hemos podido obtener datos exactos por persona competente.

En este enfermo practicamos nueve investigaciones de constante con una cifra alrededor de 0,2, a pesar de que la azotemia oscilaba entre 0,41 y 0,89. Es decir, que la sola investigación de la azotemia nos hubiese engañado respecto del pronóstico, si no hubiéramos echado mano de la constante. Esto demuestra lo que dijimos antes, que para las azotemias por debajo de 1 por 1.000 la constante es imprescindible buscarla.

Y decimos esto, porque, a pesar de que la azotemia era relativamente baja, nosotros pronosticamos mal, y esto por dos razones: una, porque la azotemia iba gradualmente subiendo, y otra, porque la constante era mala desde el principio. Efectivamente; en estos días

(Julio, 1919), le hicimos el último análisis, encontrando 1,25 por 1.000 de urea en sangre. Murió al día siguiente.

Tenemos otro caso demostrativo. Se trata de una enferma joven, tratada por el doctor Poyales del Fresno, por una afección de ojo. Poyales diagnostica *retinitis brightica.*

Hechas las exploraciones, resulta: Que ha sido operada hace años de litiasis renal (cálculo del riñón izquierdo), y que actualmente tiene poliuria (dos litros y medio en las veinticuatro horas), albúmina, ligero edema maleolar y dolor de cabeza. Tiene crisis de vómitos y diarrea, que duran veinticuatro horas, hormigueos en los dedos de las manos y tendencia al sueño. Tensión, normal; azotemia, 0,82; constante, 0,26; pronóstico, malo. Sometida a un régimen severísimo, mejoró algo subjetivamente, pero los trastornos de visión dependientes de su retinitis no mejoran (Poyales), y no sólo ésto, sino que la visión se pierde completamente en un ojo. El último análisis acusaba Az = 1,08 K = 0,28.

Como vemos por estos casos, cogidos de entre muchos, la azotemia y el coeficiente de Ambard nos sirven para el diagnóstico y para el pronóstico de los nefríticos crónicos azotémicos. Y en los casos en que la cifra de la azotemia no es elevada, la investigación de la constante nos da el grado de impermeabilidad renal.

En las azotemias altas con retención grande, basta, como hemos dicho antes, dosificar la urea del suero,

porque en estos casos, la azotemia y la constante marchan a la par; pero en las azotemias débiles, volvemos a repetirlo, sólo la investigación de la constante nos da la medida de la impermeabilidad renal.

Esto respecto del diagnóstico. Y por lo que se refiere al pronóstico, no haremos sino referirnos a lo dicho anteriormente a propósito de las reglas formuladas por Widal con arreglo a la azotemia y recordar los casos nuestros relatados en esta monografía.

En suma, siendo la azotemia normal de 0,35 y la constante 0,07, siempre que en un enfermo, sospechoso de nefritis crónica azotémica, encontremos cifras más altas, podemos diagnosticar la nefritis azotémica, a condición de que la investigación se haga en condiciones abonadas, para que el resultado pueda considerarse de valor. Nos referimos al hablar así a que, de una parte, las dosificaciones deben estar bien hechas, y de otra, que procuraremos no investigar la constante sino en aquellos sujetos (véase más atrás), que estén en las condiciones exigidas para ello.

No hemos de repetir el escaso, o ningún valor, que tiene el hallazgo de una azotemia elevada y una constante lo mismo en un oligúrico.

Pero cuando la azotemia y la constante son elevadas en un enfermo no oligúrico y que no elimina la urea a la concentración máxima, se debe diagnosticar nefritis azotémica y pronosticar con arreglo a la cifra encontrada. Ahora bien; para pronosticar, sobre todo en los casos graves, no basta una sola prueba. Son necesarias dos o tres, y, si es posible, en dos momen-

tos diferentes del día, en ayunas y después de la comida de mediodía.

En tres enfermos de Marañón, arterioesclerosos, sin trastornos renales, (1) hemos encontrado como constante 0,067, 0,071 y 0,059. Es decir, que la eliminación ureica estaba normal.

Y en estos casos, es de mucha utilidad saber la parte que el riñón toma en los trastornos que aqueja el enfermo; primero, porque muchos de los síntomas que presentan pueden ser achacados a la azotemia (diagnóstico diferencial), y segundo, para saber si podemos o no obrar enérgicamente con medicaciones apropiadas. En caso de insuficiencia renal esto último es imposible.

Las cifras encontradas en estos enfermos crónicos renales varían entre 0,50 por 1.000 a 3,50 por 1.000 de azotemia y 0,1 a 1 de Constante. (Nos referimos a nuestros casos.)

La cifra de 0,50 gramos de urea por litro de sangre ya es azotemia, y la constante de 0,095, ya es patológica.

En el Instituto Rubio, cuando éramos médicos de guardia, practicamos veinticuatro pruebas de constante en enfermos quirúrgicos diversos, sin trastornos renales, encontrando cifras oscilando entre 0,063 y 0,072.

Para los sujetos normales en general, nosotros hemos encontrado siempre una cifra un poco inferior (sumando todos los casos) a la de Ambard, aproximándose más a 0,06 que a 0,07, como ya hemos dicho.

André Weil ha investigado la constante en enfermos

(1) El diagnóstico, por tratarse de Marañón, merece todas las garantías.

médicos no renales, encontrándola normal, y concluye que no habiendo restricción de la diuresis, como hemos dicho nosotros antes, «la elevación del coeficiente de Ambard traduce una alteración renal».

LA CONSTANTE EN EL RIÑÓN QUIRÚRGICO (1)

Al hablar de riñón quirúrgico queremos expresar los trastornos de funcionalismo renal que se presentan en los sujetos con afecciones del aparato urinario por el hecho de su lesión, entrando en esta categoría tanto los enfermos de riñón (tuberculosis, litiasis, cáncer, etcétera) como los de la vejiga, próstata, uretra, y sea cualquiera la afección de que se trate.

Los enfermos quirúrgicos de aparato urinario siempre presentan, en mayor o menor grado, trastornos de insuficiencia renal, trastornos que adoptarán o la forma hidropígena o la forma uremígena, y deber del cirujano es, antes de tomar una determinación operatoria, saber si dichos trastornos permiten o no la operación, con todos los riesgos inherentes a la anestesia, posible infección, etc.

Ya desde la tesis de Albarrán (el riñón de los urinarios), se conocen bien las lesiones producidas en este órgano en las afecciones quirúrgicas del aparato urinario, y el mecanismo de producción de ellas. (2)

Tomando el caso experimental de obstáculo, al libre

(1) El estudio que llevamos hecho hasta aquí nos va a permitir ser sumamente breves.

(2) La tesis de Albarran *Le rein des urinaires,* 1889. París. Está agotada.

curso de la orina (prostáticos, estrechados, etc.), hay un primer período de lucha de la vejiga contra el obstáculo para expulsar la orina; y cuando, ya fatigada, se dilata, se estanca la orina; a esta dilatación de la vejiga acompaña una dilatación de todo el aparato urinario, ureteres, cálices y canalículos renales; y cuando un microbio, venido del exterior por el hecho de un sondaje mismo, llega a este aparato urinario dilatado, en estado de menor resistencia, sobreviene la infección, local primero, general después, por el paso de los microbios a la sangre, con las lesiones esclerosas supuradas, etcétera, de los riñones.

En estos enfermos quirúrgicos es en donde la Constante de Ambard tiene más partidarios que la investigación de la azotemia sola. Y es porque los urinarios suelen tener cifras no muy elevadas de urea en sangre y, además, es muy variable la azotemia de un día al otro y de un momento a otro del día; varía también mucho con el régimen, con el reposo, etc., y ya sabemos que, en estos casos, el trastorno de la impermeabilidad ureica sólo nos lo da la constante.

En los enfermos quirúrgicos urinarios el pronóstico está condicionado por dos factores: la lesión en sí (riñón, vejiga, próstata, uretra) y el funcionamiento de los riñones. Poco importa que la lesión que justifique la operación sea benigna, que la operación se haya conducido con toda habilidad; si el riñón no es apto para soportar la anestesia, si no está en condiciones de resistir una pequeña infección, que pueda presentarse, el enfermo morirá de su operación.

El enfermo afecto de hipertrofia de próstata nos da el tipo de urinario quirúrgico.

En estos enfermos, la función ureica, en términos generales, está comprometida en mayor o menor grado.

Hemos de recordar en qué condiciones llegan a manos del cirujano. Son enfermos que, en la inmensa mayoría de los casos, tienen una historia antigua de retenciones, completas o incompletas, agudas o crónicas, con sondajes, muchas veces hechos por el mismo enfermo.

Y ya sabemos lo que representa la sonda en los prostáticos. Es un mal menor. Pero, fatalmente, en un enfermo no infectado, llega un momento en que la sonda, aun manejada por el especialista, infecta al enfermo. Y no por nada, sino por lo que hemos dicho antes: en el aparato urinario dilatado del prostático, la infección encuentra condiciones abonadísimas para desarrollarse. Y no la infección escandalosa de fiebre alta, con escalofríos (salvo casos poco frecuentes), sino la infección pequeña, de fiebre moderada, lengua saburral y seca, infección que, desde el punto de vista pronóstico, tiene tanta gravedad o más que la otra.

Pues bien; en estos enfermos, con función ureica mediana antes de la operación, e infectados, el acto operatorio, con la anestesia, el shock, con la elevación de la azotemia en los días siguientes a una operación, con la hemorragia, etc., es peligroso y hay que tomar todas las precauciones imaginables antes de ponerse a operar, y saber abstenerse de intervenir cuando el enfermo no esté para ello.

En enfermos con riñones mediocres, el menor trastorno, provocado por el hecho de la operación, puede matarlos. Y ya sabemos lo frecuentes que son en los prostáticos los trastornos pulmonares en los días que siguen a su operación.

Legueu explica el mecanismo de la muerte, en estos casos, de la siguiente manera, mecanismo que nos parece ajustarse estrictamente a la realidad: «Si el enfermo está, como sucede frecuentemente, con un ligero grado de nefritis hidropígena, la fiebre de la complicación pulmonar disminuye inmediatamente la secreción urinaria; como el riñón ha perdido la facultad de eliminar a una concentración alta, como ha disminuído de su concentración máxima, segregando menos agua, no puede eliminar la misma cantidad de urea que en los días precedentes, cuando orinaba el doble; se acumula entonces la urea en la sangre hasta un gramo y 1,5 gramos y más; la constante se eleva en la misma proporción, aun siendo buena antes de la operación, y el enfermo muere en anuria, por los riñones, en el curso o a la terminación de una bronco-neumonía que, con riñones sanos, no habría producido la muerte.»

¿Cuándo consideraremos la constante buena y cuándo mala en los urinarios, cuyo tipo es el enfermo de hipertrofia de próstata?

En primer lugar, hemos de decir que de nuestras investigaciones y de las de los demás, la constante, aun siendo el enfermo operable, siempre se encuentra elevada en los prostáticos (de 0,090 a 0,1 en la mayoría de los casos).

Ahora bien; ¿podemos, por la sola cifra de la constante, sentar la indicación operatoria? Evidentemente, no, como dijimos antes; nosotros hemos visto morir un enfermo de anuria con una constante de 0,072 y salvarse otro con una constante de 0,168.

Esto quiere decir lo que ya antes indicamos: que la cifra de la constante es un dato más en la historia clínica del enfermo, pero que en modo alguno se podrá por ella sola sentar la indicación de intervenir.

En reglas generales, en urinarios del tipo que estudiamos (prostáticos, estrechados, afecciones locales de vejiga), las constantes inferiores a 0,1 deben considerarse como buenas; pero no se crea que con esto solo se puede ir a la mesa de operaciones. Habrá que investigar si los riñones eliminan bien el agua, porque con esta constante, si el enfermo, después de la operación no orina, morirá de uremia, a pesar de la bondad de su constante. Pero con constantes inferiores a 0,1 y buena eliminación acuosa puede operarse sin temor.

Para las constantes comprendidas entre 0,1 y 02, el problema se complica, y tanto más cuanto más nos acercamos a 0,2. En estos casos hay que agotar todas las exploraciones y todas las pruebas, y si todas ellas van acordes con la constante, abstenerse de operar cuando la constante pasa de 0,150. En estos enfermos con azotemias y constantes elevadas se debe buscar si el tratamiento local y general (lavados, sonda, reposo, alimentación, etc.), mejora, tanto la cifra de la constante como sus defensas orgánicas generales. Y en casos de extrema urgencia (por peligro de la vida

del enfermo) es en las que se practican las operaciones en dos tiempos: primero una talla, para ver de mejorar al enfermo, y luego, la operación realmente curativa. En el tiempo en que nosotros estuvimos con Marion, le vimos hacer esto bastantes veces, y con buen resultado, en enfermos profundamente infectados o muy debilitados.

De modo que no se pueden dar cifras exactas y fijas para operar o no. Todos los que han trabajado en clínicas de urología y hecho constantes, saben que con constantes entre 0,1 y 0,2 el estudio profundo del enfermo puede resolver el problema. (Constante, eliminación acuosa, estudio químico de la orina, sedimento, etc.). Y, sobre todo, ver el resultado que dé el tratamiento preparatorio. Si el enfermo no responde y todos los datos son coincidentes con una constante de 0,150, no se deberá operar.

No hay que hablar de las constantes superiores a 0,2. Son francamente malas.

En el riñón quirúrgico (tuberculosis, litiasis, cáncer, etcétera), la constante ha suscitado muchas polémicas. Nosotros creemos que erróneamente. Y creemos esto porque debían pararse a pensar que la medida del trastorno uremígeno, que es lo que da la constante, no especifica en modo alguno que dicha perturbación se deba a tal o cual afección, así como tampoco si la lesión es uni o bilateral, ya que las lesiones renales, específicas o no, que dirigen el aumento o la disminución de la cifra de la constante pueden estar localizadas en un solo riñón o repartirse por igual o desigualmente en los dos,

sin que el número del coeficiente de Ambard se altere por ello.

Claro es que en las cifras extremas el problema se simplifica mucho, y en términos generales se puede decir que una constante baja en una afección quirúrgica de riñón—ya diremos después lo que debe entenderse por constante baja—indica casi siempre la unilateralidad; y una constante alta, que las lesiones, específicas o no, son bilaterales, puesto que un trastorno tan grande de la eliminación ureica no se presenta si no es con lesiones de los dos riñones.

El problema operatorio en riñón se presenta de un modo claro. *Para operar un riñón—aunque no se vaya a extirpar—es necesario saber el valor funcional de los dos, tanto del que se va a quitar como del que se va a dejar.* Y esta exploración debe hacerse siempre que se vaya a intervenir en riñón, aun cuando llevemos la intención de hacer una operación conservadora, porque puede sucedernos que por una incidencia operatoria, o por lesiones insospechadas, nos creamos obligados a quitar el riñón, y nunca se debe quitar uno sin saber si la función urinaria está asegurada con el otro.

Este conocimiento nos lo da el cateterismo ureteral y el análisis comparado de la orina de cada riñón, con las pruebas adicionales que queramos hacer (poliuria experimental, fenolsulfonaftaleína, etc.) El cateterismo ureteral nos da la función de los dos riñones, la función del uno con relación a la del otro, o sea el valor relativo de cada riñón. Ahora bien, para saber el valor absoluto del parénquima renal, hemos de practicar la

prueba de la constante como lo recomienda actualmente Heitz-Boyer; es decir, que habremos de practicar el cateterismo ureteral y tomar sangre contemporáneamente con la orina de la primera media hora (de las dos que dura la prueba del cateterismo), y calcular con estos datos la constante de cada riñón. Esta constante nos dará el valor absoluto de cada parénquima renal. Ya sabemos por qué. (Véase más atrás lo dicho acerca de lo que representa la constante.)

De modo que la constante no invalida los demás medios explorativos. Ayuda a los otros.

Ahora bien: ¿cuál es la marcha a seguir en cirugía renal?

Varios ejemplos aclararán esto.

M. V., de veintiocho años, viene padeciendo, desde hace tres, de ligera polaquiuria y dolores al terminar de orinar. Hace dos años, hematuria total, que duró veinticuatro horas. Seis meses después, repetición de la hematuria, que duró tres días. Actualmente orina cada hora y media durante el día, y dos o tres veces por la noche. Orina turbia. Uretra permeable. Capacidad de vejiga, 110 centímetros cúbicos. Nada en vesículas ni próstata. Riñón derecho, aumentado de volumen y doloroso.

El cateterismo ureteral, con prueba de polluria experimental, da buena eliminación acuosa del lado izquierdo, y eliminación de urea y cloruros justamente el doble que en el otro lado. Pus en el lado derecho. En el izquierdo, hematuria provocada por el cateterismo y pus negativo. En ninguno de los dos lados se descubre

bacilo de Koch. En la orina global existían bacilos de Koch.

Azotemia = 0,52 Constante = 0,090

En este caso no hay duda posible. Se debe diagnosticar tuberculosis renal derecha con integridad del riñón izquierdo. Y esta seguridad nos la da el cateterismo ureteral y la constante.

Este enfermo fué operado por mí de nefrectomía hace año y medio. Está bien. El riñón era francamente tuberculoso. Hicimos preparaciones en el Laboratorio de Anatomía patológica de la Facultad con el Sr. Arcaute.

Otro caso. Una señora de Jumilla, padeciendo, hace varios años, de polaquiuria, dolores al orinar y orinas turbias. Sangre, nunca.

Durante el día orina cada cuarto de hora, y seis u ocho veces por la noche. A la exploración da: uretra permeable, vejiga intolerante (20 centímetros cúbicos). Los dos riñones están aumentados de volumen y dolorosos.

El sedimento de la orina acusa pus y bacilos de Koch.

Azotemia = 0,89 Constante = 0,21

Hacemos tratamiento local para ver de mejorar la vejiga y hacer el cateterismo ureteral, cosa que no conseguimos, porque la enferma se agrava (trastornos intestinales) y se marcha al pueblo.

En este caso se puede diagnosticar tuberculosis renal doble, o, por lo menos, decir que los trastornos, específicos o no, son bilaterales.

Tumor renal. Un hombre de veintiseis años, con grandes hematurias y tumor en región renal derecha.

Toda exploración instrumental es imposible por la abundancia de la hemorragia. Ningún medio cohibe esta hemorragia, que empezó ocho días antes de verle nosotros. Vista la persistencia de la hematuria y el estado tan decaído del enfermo, tenemos una consulta con el Sr. Miraved, el cual confirma nuestro diagnóstico de tumor renal derecho; declaramos la operación de urgencia. El enfermo llevaba diez y seis días con la hematuria.

El sedimento urinario era negativo de bacilos. Azotemia = 0,56. Constante, 0,085. La nefrectomía confirmó el diagnóstico de tumor renal. El enfermo curó.

En estos dos últimos casos que acabamos de citar, en los cuales era imposible todo cateterismo ureteral, sólo el dato de la constante nos ha guiado en nuestra determinación operatoria, pero es porque los síntomsa clínicos y de exploración ayudaban también a pensar que, en el primer caso se trataba de un tuberculoso inoperable, y en el segundo, de un tumor operable. Y la constante ha ido de acuerdo con la clínica.

Pero hay casos más complicados que estos. En efecto, a veces el cateterismo ureteral nos deja en la duda sobre el valor del riñón supuesto sano, o se sospechan lesiones bilaterales.

En estas condiciones, dice Legueu: (1) «La constante tiene un gran valor; resuelve claramente una cuestión

(1) En Necker es donde más constantes se han hecho. Por eso, los datos que de allí salen tienen un gran valor.

que hasta ahora se presentaba muy obscura. Superior a 0,120 hay grandes probabilidades de que la lesión sea bilateral. Inferior a 0,110 indica la unilateralidad, y de acuerdo con los resultados del cateterismo, va a permitir hacer una nefrectomía. Corrige lo que hay de insuficiente en las primeras exploraciones; da una seguridad completa.»

De modo que podemos sacar ya una conclusión, y es que en los casos de riñón quirúrgico, cuando por el cateterismo y la clínica se sospeche que las lesiones son bilaterales, una cifra de constante superior a 0,120 indica seguramente la bilateralidad. Inferior a 0,110 hay grandes probabilidades de que la lesión sea unilateral, y una nefrectomía es posible.

Esta conclusión, valedera en la mayoría de los casos, porque está suficientemente demostrada, tiene alguna excepción, y a este respecto, es interesantísimo un caso de Marion, etiquetado «Tuberculosis renal y Constante de Ambard». En este caso, la constante era de 0,130 y todas las exploraciones dejaban en la duda respecto de la uni o bilateralidad de las lesiones.

Marion hizo un cateterismo ureteral a vejiga abierta. Después, una exploración cruenta del lado derecho, y en la misma sesión practicó la nefrectomía del izquierdo. El enfermo curó.

Esta observación mostró también que el riñón enfermo, en dos exploraciones detenidas—practicada una por Heitz-Boyer y otra por Marion—, tenía mejor eliminación ureica que el sano, cosa que ha sido ya comprobado varias veces, en contra de la ley general.

Estos casos de excepción no invalidan la ley general.

Los casos publicados por Heitz-Boyer de cateterismo ureteral y constante de cada lado son altamente satisfactorios, respecto del valor que se puede conceder a la constante.

Esta exploración combinada tiene indicaciones especiales; no es necesaria en todos los casos. Así, por ejemplo, en casos evidentes de tuberculosis en un riñón, con lesiones nefríticas u otras muy avanzadas, del otro lado.

En un caso de Heitz-Boyer se trataba de cálculo renal del lado derecho y tuberculosis renal izquierda. El cateterismo ureteral demostró que el riñón tuberculoso era suficiente, y Marion practicó una uretero-litotomía del lado derecho.

Cateterismos ureterales repetidos después demostraron que, paulatinamente, el riñón operado (el del cálculo), iba recobrando su función, mientras que el tuberculoso cada vez flojeaba más. En estas condiciones, y la enferma orinando pus, había que tomar una determinación, tanto más grave en este caso, cuanto que posiblemente esta mujer estaba en inminencia de insuficiencia renal.

Heitz-Boyer hizo cateterismo ureteral y constante, combinados.

Ello demostró: que el riñón izquierdo no funcionaba y el derecho respondía bien a la prueba del agua y tenía buena eliminación ureica.

La urea de la sangre daba: El primer examen sobre

la orina vesical (parecía provenir del lado derecho únicamente), azotemia = 0,32. Constante = 0,079.

El cateterismo del lado derecho (único permeable), daba azotemia = 0,22. Constante = 0,086.

Estas cifras autorizaban a operar. Nefrectomía y curación.

Este es uno de los casos complejos en que esta exploración, también compleja, está justificada.

Pero fuera de estos casos, delicados y raros, la conclusión que se desprende de los documentos aportados acerca del riñón quirúrgico y constante es que, cuando el cateterismo ureteral es posible, si éste demuestra la unilateralidad de la lesión, se ve que la constante también es baja (inferior a 0,1). En estos casos no es de absoluta necesidad investigar la constante. Es un dato más. Pero si el cateterismo ureteral deja dudas sobre la bilateralidad de las lesiones (ya sabemos que éstas pueden ser específicas en los dos lados, o específicas en uno y nefríticas simplemente en el otro), una constante superior a 0,120 debe hacer sospechar en la bilateralidad de la afección.

Cuando el cateterismo ureteral es imposible, una constante por debajo de 0,1 autoriza a pensar en lesión unilateral; superior a 0,150 debemos pensar en lesión bilateral. Por encima de 0,2, no hay que hablar. Y entre 0,100 y 0,150, en esas constantes de 0,12 hay que estudiar a fondo al enfermo y ver si las demás pruebas globales y los síntomas clínicos nos inclinan a un lado o a otro.

En estos casos hay que ver, lo mismo que en los

prostáticos, si el tratamiento preparatorio los mejora, tanto en su estado general como en la cifra de la constante.

Las comprobaciones de estas cifras han sido hechas en gran escala en Necker, por Chevassu (1) primero y por Legueu después. Estas comprobaciones han sido establecidas de dos formas: por acto operatorio y por autopsia en los inoperables y en algunos de los operados.

(1) La estadística de Chevassu está en la tesis de Izquierdo Sánchez. (Valencia.)

ADDENDA

Corrigiendo las pruebas de esta monografía nos llega a España el libro de Cathelin «Travaux annuels de l'Hôpital d'urologie et de chirurgie urinaire» (Bailly Bailliere et fils, París, 1919).

El gran urólogo francés, en quien se reunen el genio y el ingenio, «los dos ejes del lucimiento discreto», como decía Baltasar Gracián, arremete briosamente, en una parte del libro, contra el método de la Constante de Ambard, como medio exploratorio de la función renal. Su gran talento de polemista y su habilidad para llevar los argumentos que le convienen al absurdo, triunfan, y tanta es la fuerza de sugestión de este autor, que parece, a primera vista, que sus argumentos no tienen réplica.

Nosotros ya hemos insistido bastante en lo que representa la Constante de Ambard, y hemos dicho una y otra vez que el dato sólo de la constante no nos dispensaba de hacer otras exploraciones que son absolutamente necesarias (cateterismo ureteral), cuando se va a intervenir en un riñón. Pero también hemos insistido en el hecho de que, cuando toda exploración es imposible, la teoría y la práctica demuestran que una

constante buena es indicio de alteración de un solo riñón y viceversa.

Repásese bien lo escrito anteriormente y se verá que no somos partidarios irreflexivos de la constante.

Pero Cathelin ataca la constante y defiende lo que él llama las leyes de la urea, que no es más que el estudio de la eliminación de la urea, sin tener en cuenta más que un solo factor: la concentración urinaria. Y no hay que insistir mucho en la superioridad que la constante tiene sobre las leyes de la urea, de Cathelin. Con Ambard se estudia un fenómeno basándose en la valoración cuidadosa de todos los elementos que entran en su determinismo. Con Cathelin sólo estudiamos la concentración, es decir, una parte del fenómeno.

Por otra parte, las observaciones clínicas sobre las que Cathelin fundamenta su argumentación en favor de las leyes de la urea, no están al abrigo de toda crítica ni muchísimo menos, puesto que él practica sus exploraciones renales, unas veces sirviéndose del separador de las orinas, y otras, por medio del cateterismo ureteral simple, no doble.

El método de la separación de las orinas por el separador está suficientemente discutido y desechado por todo el mundo para insistir aquí en sus inconvenientes. Y el cateterismo ureteral simple (método infinitamente mejor), no resuelve las dudas en todos los casos; el cateterismo doble es lo más seguro hasta hoy. Así, nosotros creemos que sólo tendrán todo su valor los datos del ilustre cirujano francés cuando estén asenta-

dos sobre la base firme de exploraciones practicadas a base de cateterismo ureteral doble.

El alemán Volhard, en su reciente libro «Die doppelseitigen hamatogenen Nierenerkrankungen» (Springer, Berlín, 1918), trata con más cariño el método de Ambard.

NOTA BIBLIOGRÁFICA

Los que quieran profundizar en estos estudios y emprender trabajos de investigación, deben orientarse en los siguientes libros de conjunto:

AMBARD.—Todos los trabajos de este autor, publicados en el «Journal de Physiologie et de Pathologie générale» y en la «Société de Biologie», de París, están recogidos en su libro *Physiologie normale et pathologique des reins*. París. Gittler, editor, 1914.

Los trabajos de WIDAL y sus discípulos, publicados en la «Sociedad Médica de los hospitales de París», y en la «Société de Biologie», están recopilados casi todos ellos en la tesis de ANDRÉ WEIL, *L'Azotemie au cours des nephrites chroniques*. París, 1913.

Los de ACHARD, en su monografía *Le role de l'urée en Pathologie*. 1912, París.

En nuestra monografía, *Formas clínicas. Patogenia y terapéutica de las nefritis,* hay una bibliografía bastante completa de trabajos de recopilación.

Los importantes estudios de STRAUSS, en «Therapie der Gegenwart». 1903.

La estadística muy importante de CHEVASSU, en la tesis de IZQUIERDO SÁNCHEZ *La Constante ureica de Ambard*. Valencia, 1913.

Los trabajos de la escuela de Necker publicados en estos últimos años están contenidos en «Archivos urologiques

de la clinique de Necker» (CHABANIER, LOBO ONELL, MORENO, PAPIN). El último fascículo (1919) contiene un trabajo interesante de CHABANIER.

Artículos interesantes de LEGUEU Y MARION en «Journal d'urologie» (1913 y 1914).

Las opiniones de los americanos MOSHENTAL Y LEWIS en el libro *Blood and urine Chemistry,* de GRANDWOHL Y BLAIVAS, libro muy útil por otra parte porque contiene técnicas químicas de sangre y orina (1917).

HEITZ-BOYER tiene un artículo muy interesante, *Exploration fonctionnelle des reins separés* en «Recueil de Mémoires d'urologie». París, 1911.

Para la parte química véase:

HAHN.—«Deutsche medizinische Wochenschrift», 1915.

CASARES GIL.—«Análisis químico.»

TREADWEL.—«Chimié analitique.»

Y los trabajos de MAESTRE IBÁÑEZ publicados en la «Farmacia Moderna» (1915 y 1916), y «Clínica» (1916 y 1917). Aunque los métodos químicos los hemos dado con todo detalle para evitar al investigador que empieza la molestia de ir a buscar datos en los libros de Química.

ÍNDICE

Páginas

I. INTRODUCCIÓN.—A) La orina.—B) La sangre. C) La orina y la sangre.—D) Eliminaciones provocadas.—E) La crioscopia.—F) La función glandular 11

II. LA UREA.—¿Qué es la urea? La urea, ¿es tóxica? ¿De dónde proviene la urea? 25

III. EL RIÑÓN Y LA UREA.—La eliminación de la urea.—Sus leyes.—Constante de Ambard .. 45

IV. TÉCNICA.—A) Dosificación de urea en la orina; método del hipobromito; método de la ureasa. B) Dosificación de urea en sangre; técnica de Moog; técnica de Widal y Javal; método de la ureasa.—Juicio crítico de los distintos procedimientos.—Técnica de la constante.—Marcha general a seguir para investigar el coeficiente de Ambard 87

V. VALOR DE LA CONSTANTE DE AMBARD.—Lo que representa.—Aplicaciones clínicas..... 133

ADDENDA..... 185

NOTA BIBLIOGRÁFICA..... 189

OBRAS PUBLICADAS

Dr. Gómez Ocaña. — El sexo, el hominismo y la natalidad.

Drs. Fernández Sanz y Mesonero Romanos. — Diagnóstico topográfico de las enfermedades de la médula.

Drs. Merklen y Heitz.—Métodos de examen del corazón.

Drs. Merklen y Heitz.—Métodos de examen del corazón.—El ritmo cardíaco.

Dr. Marañón. — Nuevas orientaciones sobre la patogenia y tratamiento de la diabetes insípida.

Drs. J. y S. Ratera.—Röntgenterapia profunda.

Dr. Juarros.—Tratamiento de la morfinomanía.

Dr. Vital Aza.—Tratamiento de las anexitis.

Dr. G. Leoz.—Queratitis agudas de mayor gravedad y queratitis parasitarias de más reciente estudio.

Dr. S. Pascual.—La constante de Ambard y su valor clínico.

PRÓXIMAS A PUBLICARSE

Dr. Rodríguez Pinilla.—Medicaciones hidrológicas.

Dr. Valle Aldabalde.— La psicoterapia del médico práctico.

Drs. Fernández Sanz y Raul Montaud. — Diagnóstico topográfico de las enfermedades del cerebro.

Dr. Fernández Sanz.—Tratamiento de las psiconeurosis.

Dr. Calandre.—Anatomía y fisiología clínicas del corazón.

Drs. Bravo y Alonso Muñoyerro. — Trastornos producidos por la alimentación en los niños de pecho.

Dr. Marañón.—Semeiología general en Endocrinología.

Dr. Sanchís Banús.—La fiebre y su tratamiento.

Dr. González Campo. — La úlcera gástrica: su diagnóstico y tratamiento.

Dr. Mas y Magro.—Índice leucocitario y su valor clínico.

Dr. Cifuentes.—El método operatorio de la derivación urinaria y sus aplicaciones terapéuticas.

Dr. Población.—La esterilidad en la mujer y su tratamiento.

ONSTANTE D'E AMBAR