

## Contribución al estudio de la histofisiología del riñón

POR

J. PUCHE ALVAREZ Y J. BOFILL DEULOFEU

### MODIFICACIONES EXPERIMENTALES DE LAS ESTRUCTURAS DE LOS NEFROCITOS Y DE LA SECRECIÓN RENAL

En una cosa coinciden todos los investigadores modernos que han realizado un estudio completo sobre la fisiología del riñón, y es en reconocer la anarquía reinante alrededor de este frondoso capítulo de la bibliografía fisiológica y la multitud de trabajos realizados sin provecho y sin orientación, los cuales más han contribuido a entorpecer que a facilitar el progreso acerca de esta interesante función orgánica.

Y así, Cushny (1) puede escribir a Starling, en la carta-envío de su monografía «La secreción de orina», lamentándose del mare magnum y desbarajuste que esta anómala situación provocaba. También Volhard se expresa en términos análogos cuando intenta abarcar el conjunto de las aportaciones a este capítulo de la fisiología.

Naturalmente, sobre base tan insegura toda edificación queda a precario, y así las disciplinas que bañan sus raíces en los conocimientos fisiológicos, sufren de rechazo, de esta inevitable desorientación.

Las cuestiones fundamentales que dejaron en pie Ludwig y Heidenhain y sus numerosos partidarios y discípulos, persisten todavía, a pesar del progreso realizado en las técnicas y de haber sido todas ellas aplicadas al estudio de la fisiología del tubo urinífero. No es nuestro

Premio Gari de la R. A. de Medicina de Barcelona (1929).

propósito abordar el tema por aquí. Nuestra filiación actual desde este punto de vista, ya va indicada implícitamente en nuestro trabajo.

En estos últimos años, el estudio de las estructuras del riñón ha alcanzado un gran desarrollo, y aunque no sea posible aún hablar de frutos maduros, un conjunto de observaciones coincidentes va dando la clave de ciertas modificaciones funcionales del tubo renal que tienen indudable importancia.

Otro hecho merece destacarse, y consiste en la confluencia de los métodos de investigación, precisamente cuando el progreso de la técnica hace necesaria una mayor especialización, y así, la histología evoluciona en un sentido fisiológico aprovechando las mismas técnicas de la Fisiología y armonizándose de esta manera dos criterios que casi siempre se debatían en direcciones opuestas. Superado el criterio organicista estático, que afortunadamente no sostiene ya ningún histólogo discreto; amortiguadas con ello muchas de las viejas diferencias; haciendo uso de los mismos instrumentos de trabajo que proporciona la bioquímica, la fisicoquímica biológica, etc., cabe ser más optimistas para el porvenir.

#### OBJETO DE NUESTRO TRABAJO

En este trabajo nos proponemos estudiar las modificaciones que la alteración experimental de la secreción de orina puede ejercer en la estructura de las células secretoras del riñón.

Trabajando hace unos años (1924) sobre insuficiencia operatoria del riñón, quisimos controlar si en los fragmentos de tejido renal que respetábamos se encontraban alteraciones que pudieran explicar los cambios observados en la secreción de orina. Distintas circunstancias, entre las cuales el estado de los animales de experimentación utilizados entonces (perros), poco a propósito para investigaciones de esta índole, dejaron en suspenso estos trabajos que después, y aprovechando condiciones más favorables, han podido ser proseguidos.

#### TÉCNICAS UTILIZADAS

Como decíamos más arriba, nuestros primeros experimentos fueron realizados en perros de edad variable, procedentes de la recogida callejera, y muchos de ellos afectados de nefropatías, malograron el primer lote de experiencias. A pesar de ello, en el protocolo de aquellas obser-



vaciones encontramos algunos datos de interés, que coinciden con los trabajos de Bradford (2) y que nos animaron a proseguir en mejores condiciones aquellas experiencias.

En una segunda serie experimental más reciente, trabajamos sobre un lote de ratas blancas jóvenes, bien desarrolladas, y cuyo funcionamiento renal parecía perfecto a juzgar por los resultados del examen de la orina y por el análisis microscópico de varios riñones procedentes de ratas sacrificadas para ensayos de técnica operatoria.

Se dispuso un lote de diez y seis ratas en condiciones adecuadas para poder recoger la orina cotidianamente. Se las tuvo en observación unos diez días, recogiendo la orina cada veinticuatro horas y manteniendo constante la alimentación a base de pan seco y verdura fresca. La limpieza y manipulación de las jaulas que contenían los animales de experiencia fué, también, realizada con arreglo a normas siempre iguales. Terminado el período de observación previa procedimos a realizar el primer tiempo de la operación, siguiendo la técnica de Bradford.

El primer tiempo operatorio consiste en la exéresis de una cuña de tejido renal equivalente a poco más de un tercio de un riñón. (En nuestros casos, la primera intervención la realizamos sobre el riñón izquierdo.) Sutura del tejido renal con catgut fino, y cierre de la herida operatoria en dos planos, músculo y piel. Estas cuñas fueron fijadas en formol al 10 por 100, para su estudio histológico ulterior.

Bajo el mismo régimen alimenticio, y en idénticas condiciones, todas las ratas excepto una, tuvieron un curso postoperatorio normal, recojiéndose diariamente la orina e investigando los distintos elementos de su composición.

Transcurrido un período de veintiocho días se procedió al segundo tiempo operatorio, consistente en la extirpación total del riñón íntegro. Como en la primera operación sólo tuvimos que lamentar una muerte por complicación postoperatoria, siguiendo las demás su curso y empezando a morir algunas de ellas con un síndrome de insuficiencia renal bien manifiesto y cuyas líneas generales coincidían con el síndrome de los perros sujetos a intervenciones análogas.

En las dos operaciones las ratas fueron intervenidas con algunas precauciones asépticas y anestesia etérea.

Después de esta segunda intervención las ratas fueron cuidadosamente observadas, y cuando el lote se fué reduciendo a causa de morir varias de ellas por insuficiencia renal, en un momento dado, que consignamos en nuestros protocolos experimentales, fué sacrificado el resto del lote para obtener un conjunto de piezas que permitiese el análisis histológico en las óptimas condiciones. Hay que advertir que, para



prevenirnos del peligro de que las alteraciones post-mortem inutilizaran nuestro material, cuando las ratas operadas presentaban síntomas de alteración grave eran sacrificadas ipso facto, y las piezas obtenidas, inmediatamente fijadas.

De esta suerte pudimos reunir tres lotes de piezas para su estudio histológico en condiciones normales y en las condiciones de insuficiencia renal operatoria:

- a) La primera serie de cuñas.
- b) Los riñones íntegros.
- c) Los riñones operados (insuficientes).

Lo mismo este material que el obtenido más tarde en experimentos complementarios con diuresis provocada (en otros lotes de ratas) mediante la caféina, escilarina y cianuro, fué objeto del mismo procedimiento de fijación y luego teñido con los mismos métodos histológicos.

Para no perdernos en el laberinto que supone el emplear técnicas de tinción variadas, cuyos resultados no podrían ser equiparables, empleamos en nuestro trabajo las técnicas del carbonato argéntico de Del Río Hortega (3, 4, 5, 6) y la primera variante de Del Río Hortega al método del tanato de plata de Achúcarro.

Estos dos métodos empleados por Del Río Hortega ofrecen teñidas de un modo muy sugestivo las estructuras de los nefrocitos, como hemos tenido ocasión de comprobar por nuestra parte.

Los análisis de orina fueron realizados por los métodos de Ivon Ambard, la urea; Charpentier-Volhard, los cloruros; Haycraft Deniges, el ácido úrico; Sörensén, el amoníaco. La reacción actual fué medida mediante el procedimiento colorimétrico utilizando los indicadores de Clark y Lubbs.

#### RESUMEN DE LAS EXPERIENCIAS DE INSUFICIENCIA OPERATORIA DEL RIÑÓN

El día 27 de junio de 1929 dispusimos un lote de ratas blancas en número de diez y seis, en una serie de jaulas adecuadas para poder recoger cómodamente la secreción de orina y sometidas a un régimen alimenticio uniforme, a base de pan seco y pequeñas cantidades de queso y verduras frescas.

No pudo ejercerse el control riguroso de la alimentación, pero a juzgar por los análisis de orina, ofrece garantías de uniformidad.

Después de ocho días de observación, en los que fueron recogidas las orinas cada veinticuatro horas, procedimos al primer tiempo de la operación. El cuadro n.º 1 consigna los resultados del análisis de orina. En el mismo indicamos las cantidades absolutas de agua, urea, cloruros, ácido úrico y amoníaco excretadas por las ratas en las veinticuatro horas, además de una casilla en la que se registran las variaciones de reacción de la orina, así como la cantidad de ésta que corresponde a cada rata.

El 3 de julio de 1929 operamos en el siguiente orden el lote de ratas, extirpándoles una cuña del riñón izquierdo, cuyo peso anotamos.

Ratas	Gramos	Cuña gr.
1.....	232	0'41
2.....	175	0'315
3.....	058	0'345
4.....	207	0'417
5.....	257	0'415
6.....	215	0'540
7.....	220	0'550
8.....	182	0'410
9.....	172	0'396
10.....	182	0'505
12.....	142	0'295
13.....	177	0'398
14.....	198	0'305
15.....	160	0'267
16.....	173	0'373
Totales.....	2,850	5'941

La rata n.º 10 murió en la operación por exceso de anestesia; el 7 y 8 de julio, las ratas n.º 13 y 14 presentaron ligera hematuria, y el 9 y 10 de julio, presentan hematuria las ratas n.º 1 y 2.

El 16 de julio operamos una rata de 145 gr. de peso, extirpándole una cuña de 0'26 gr. para completar el lote de diez y seis ratas.

El peso medio de las ratas es de 190 gr., y la cantidad de tejido renal extirpado fué de 0'371 gr. por rata.

En el cuadro n.º 2 se precisan las variaciones que el primer tiempo operatorio produjo en la secreción de orina. Estas observaciones se prosiguieron durante veintiocho días consecutivos, y serán objeto de comentario inmediato.

El 2 de agosto se practica un segundo tiempo operatorio consistente en la nefrectomía total del riñón derecho en todas las ratas del lote. A continuación, indicamos el peso de las ratas antes de ser operadas y el peso de los riñones extirpados (riñón derecho).



CUADRO NÚM. I

Días	Horas	Número de ratas	Orina cantidad total	Orina cantidad por rata	Urea total	Urea por rata	Cloruros total	Cloruros por rata	Acido úrico total	Acido úrico por rata	Amoniaco total	Amoniaco por rata
			<i>c.c.</i>	<i>c.c.</i>	<i>Gramos</i>							
26 junio . . . . .	4	16	5'68	0'35	0'1895	0'018	0'225	0'014	0'000255	0'0000159	—	—
27 . . . . .	24	16	34'30	2'1	1,1347	0'0709	1'259	0'078	0'1045	0'00650	0'150	0'0093
28 . . . . .	24	16	33	2'06	1,2672	0'0792	1'32	0'082	0'11484	0'00717	0'105	0'0065
29 . . . . .	24	16	32'5	2	1'3162	0'0802	1'3178	0'0823	0'1352	0'00845	0'087	0'0054
30 . . . . .	24	16	31	1'90	1'033	0'064	1'1895	0'0743	0'10416	0'0065	0'049	0'0030
1.º julio . . . . .	24	16	38	2'3	1'3585	0'0847	1'3543	0'0846	0'1394	0'0087	—	—
2 . . . . .	24	16	37	2'3	1'4678	0'0917	1'48	0'0925	0'14356	0'00897	—	—
3 . . . . .	24	16	38	2'3	1'3585	0'0849	1'4371	0'0898	0'13148	0'00821	—	—



CUADRO NÚM. 2

Días	Horas	Número de ratas	Orina cantidad total	Orina cantidad por rata	Urea total	Urea por rata	Cloruros total	Cloruros por rata	Ácido úrico total	Ácido úrico por rata	Amoníaco total	Amoníaco por rata
			<i>c. c.</i>	<i>c. c.</i>	<i>gramos</i>				<i>gramos</i>			
6 agosto.....	24	15	48'00	3'2	1'282	0'085	1'022	0'068	0'123	0'0089	—	—
7.....	24	15	27'20	1'8	0'713	0'047	0'421	0'028	0'078	0'0052	—	—
8.....	24	15	47'70	3'1	1'362	0'090	1'176	0'078	0'150	0'0010	—	—
9.....	24	15	77	5'1	2'017	0'134	2'114	0'140	0'224	0'0149	—	—
10.....	24	15	86	5'7	1'544	0'102	2'528	0'168	0'361	0'0240	—	—
11.....	24	15	60	4	1'043	0'069	2'043	0'136	0'186	0'0126	0'058	0'0039
12.....	24	15	64	4'2	0'902	0'060	1'612	0'107	0'190	0'0127	0'075	0'0050
13.....	24	15	56	3'7	1'164	0'077	1'698	0'113	0'134	0'0089	0'058	0'0039
14.....	24	15	34	2'2	0'566	0'037	0'971	0'064	0'073	0'0048	0'030	0'0022
15.....	24	15	28	1'8	0'533	0'035	0'904	0'060	0'062	0'0041	0'026	0'0017
16.....	24	16	39	2'4	0'743	0'046	1'103	0'068	0'085	0'0053	0'032	0'0010
17.....	24	16	129	8	2'147	0'134	3'612	0'225	0'143	0'0089	0'111	0'0069
18.....	24	16	95	5'9	1'809	0'113	2'493	0'155	0'108	0'0067	0'086	0'0053
19.....	24	16	83	5'2	1'618	0'101	2'232	0'139	0'092	0'0058	0'084	0'0052
20.....	24	16	83	5'2	1'565	0'097	2'319	0'144	0'087	0'0054	0'106	0'0060
21.....	24	16	63	3'9	1'200	0'075	1'764	0'110	0'062	0'0039	0'055	0'0034
22.....	24	16	69	4'3	1'404	0'087	2'042	0'127	0'070	0'0043	0'064	0'0041
23.....	24	16	96	6	1'944	0'121	2'793	0'174	0'097	0'0061	0'067	0'0069
24.....	24	16	105	6'5	1'974	0'123	2'099	0'186	0'102	0'0063	0'111	0'0091
25.....	24	16	173	10'8	2'439	0'152	4'368	0'273	0'143	0'0089	0'147	0'0093
26.....	24	16	176	11	2'481	0'155	4'329	0'270	0'132	0'0082	0'150	0'0065
27.....	24	16	100	6'2	2'38	0'148	2'802	0'175	0'060	0'0039	0'105	0'0054
28.....	24	16	102	6'3	1'797	0'112	2'943	0'183	0'063	0'0023	0'087	0'0030
29.....	24	16	50	3'1	1'238	0'077	1'535	0'195	0'037	0'0037	0'049	0'0011
30.....	24	16	93	5'8	1'372	0'085	2'994	0'187	0'048	0'0030	—	—
31.....	24	15	57	3'8	0'732	0'048	1'564	0'110	0'028	0'0018	—	—
1 septiembre....	24	15	103	6'8	1'520	0'101	2'660	0'177	0'052	0'0036	—	—
2.....	24	15	113	7'5	1'615	0'107	3'039	0'202	0'058	0'0039	—	—

PESO DE LAS RATAS ANTES DE SER OPERADAS EN EL SEGUNDO TIEMPO,  
Y PESO DE LOS RIÑONES EXTIRPADOS

Ratas	Gramos	Riñón gr.
1.....	172	1'16
3.....	115	0'90
4.....	203	1'39
5.....	260	1'45
6.....	220	1'41
7.....	242	1'42
8.....	202	1'26
9.....	185	1'17
11.....	185	1'40
12.....	155	0'82
13.....	173	1'09
14.....	205	0'99
15.....	160	1'04
16.....	190	1'65
10 bis.....	154	1'10
Totales.....	2,821	18'25
Rata muerta durante la operación.....	242	1'42
Totales.....	2,579	17'83

El 16 de julio muere la rata n.º 2. En la autopsia encontramos neumotórax. Pesa 177 gr. y el resto del riñón operado, 31 cgr.

El 2 de agosto muere en la segunda operación la rata n.º 7. Pesa 242 gr. Peso del riñón, 1'42 gr. Resto del operado, 0'75 gr.

El 5 de agosto muere la rata n.º 3. Pesa 96 gr. Peso del riñón operado, 36 cgr.

El 6 de agosto muere la rata n.º 12. Pesa 146 gr. Resto del riñón, 43 cgr.

El 6 de agosto sacrificamos la rata n.º 15. Pesa 152 gr. Resto del riñón, 47 cgr.

El 9 de agosto sacrificamos la rata n.º 8. Pesa 145 gr. Resto del riñón, 48 cgr.

El 14 de agosto muere la rata n.º 1. Pesa 120 gr. Resto del riñón, 53 cgr.

El 23 de agosto sacrificamos la rata n.º 5. Pesa 145 gr. Resto del riñón, 63 cgr. Presenta parálisis de las extremidades anteriores, con pérdida de sensibilidad y motilidad lingual y de los músculos masticadores, conservando la sensibilidad y motilidad de los miembros posteriores.

El 26 de agosto muere la rata n.º 16. Pesa 172 gr., no haciéndole autopsia por encontrarla en estado de putrefacción.



Finalmente, el 29 de agosto sacrificamos el resto del lote superviviente, que todavía presenta relativo buen aspecto, alguna polipnea accentuada, y en general todas han perdido de peso.

Ratas	Peso	Resto riñón Cgr.
4.....	187	56
9.....	150	52
10 bis.....	124	37
13.....	156	46
11.....	135	65
6.....	215	54
14.....	172	48

El curso de la secreción de la orina en las ratas operadas por segunda vez, ya en franca insuficiencia renal, lo hemos resumido en el cuadro 3.º.

Es interesante hacer notar cómo la disminución de peso que acusan las ratas es de importancia, después de la segunda operación, cómo se desprende de la comparación de los pesos totales antes y después de cada una de las intervenciones quirúrgicas.

Peso total de las ratas antes de la primera operación.....	2,850 gr.
Peso total del tejido renal extirpado....	5'94 gr.
Peso medio por rata.....	190 gr.
Peso medio de la cuña de riñón extirpada.....	396 mgr.
Peso total de las ratas antes de la segunda operación.....	2,821 gr.
Peso de los riñones extirpados.....	19'25 gr.
Peso medio por rata.....	188 gr.
Peso medio del riñón extirpado.....	1'22 gr.
Peso total de las ratas al final del experimento.....	2,292 gr.
Peso total de las cuñas de riñón.....	7'17 gr.
Peso medio por rata.....	152'84 gr.

Como se desprende de los datos más arriba indicados, las ratas pierden un 20 por 100 de su peso total en la segunda fase de la experiencia, lo que armoniza con el aumento de los cambios metabólicos puesto de manifiesto por el aumento de excreción de urea y de amoníaco.

La cantidad de tejido renal extirpado en la primera intervención equivale a poco menos de la mitad del riñón operado; si sumamos a ésta el peso de los riñones extirpados en la segunda operación, queda el lote de ratas con una cantidad de tejido renal que oscila en las proximidades de 1/3.



CUADRO NÚM. 3

Días	Horas	Número de ratas	Orina cantidad total	Orina cantidad por rata	Urea total	Urea por rata	Cloruros total	Cloruros por rata	Ácido úrico total	Ácido úrico por rata	Amoníaco total	Amoníaco por rata
			<i>c. c.</i>	<i>c. c.</i>					<i>gramos</i>			
3 agosto.....	24	14	36	2'5	0'508	0'036	0'812	0'058	0'023	0'0016	0'016	0'0011
4.....	24	14	54	3'8	1'35	0'096	1'209	0'085	0'022	0'0016	—	—
5.....	24	14	85	6	2'023	0'144	2'04	0'145	0'044	0'0031	—	—
6.....	24	13	115	8'8	1'918	0'147	1'84	0'141	0'034	0'0026	—	—
7.....	24	11	75	6'8	1'087	0'098	1'0177	0'092	0'029	0'0026	—	—
8.....	24	11	145	14'1	1'7256	0'156	1'747	0'158	0'053	0'0048	—	—
9.....	24	10	150	15	1'725	0'172	1'538	0'154	0'045	0'0045	0'06	0'006
10.....	24	10	95	9'5	1'0402	0'104	0'892	0'089	0'024	0'0024	—	—
11.....	24	10	105	10'5	0'599	0'059	1'088	0'108	0'022	0'0022	—	—
12.....	24	10	186	18'6	0'1811	0'1811	1'290	0'129	0'043	0'0043	0'1	0'010
13.....	24	10	128	12'8	1'0969	0'109	0'710	0'071	0'037	0'0037	—	—
14.....	24	10	108	10'8	0'734	0'0734	0'807	0'080	0'030	0'0030	—	—
15.....	24	9	125	13'8	0'8337	0'093	0'455	0'050	0'033	0'0036	0'14	0'016
16.....	24	9	120	13'3	1'028	0'114	0'679	0'075	0'038	0'0042	—	—
17.....	24	9	105	11'6	1'023	0'113	0'649	0'072	0'036	0'0040	—	—
18.....	24	9	105	11'6	0'651	0'072	0'650	0'072	0'034	0'0037	0'18	0'020
19.....	24	9	125	13'8	0'743	0'082	0'752	0'083	0'037	0'0041	—	—
20.....	24	9	160	17'7	0'8384	0'093	0'920	0'102	0'048	0'0053	—	—
21.....	24	9	120	13'3	0'513	0'057	0'577	0'064	0'026	0'0028	—	—
22.....	24	9	90	10	0'5139	0'057	0'398	0'044	0'023	0'0025	—	—
23.....	24	9	105	11'6	0'504	0'056	0'517	0'057	0'027	0'0030	—	—
24.....	24	8	125	15'6	0'662	0'082	0'735	0'092	0'040	0'0050	—	—
25.....	24	8	112	14	0'6395	0'0799	0'449	0'056	0'027	0'0033	0'275	0'034
26.....	24	8	110	13'7	0'638	0'079	0'563	0'070	0'034	0'0042	0'3097	0'038



Bien es verdad que el peso de los riñones enteros alcanza una cifra (18'25 gr.) superior a la suma de los fragmentos obtenidos en la primera intervención y los restos renales que separamos en la autopsia. Dos interpretaciones pueden darse de este fenómeno, posiblemente ambas valederas, para explicarlo. El riñón no operado podría aumentar ligeramente de tamaño a consecuencia del mal funcionamiento del riñón intervenido. El resto del riñón insuficiente contendría porciones, inicialmente inutilizadas en la primera intervención a consecuencia del traumatismo quirúrgico.

Como se desprende del examen de nuestros protocolos, existe una diferencia en lo que se refiere a días de supervivencia entre las distintas ratas del lote. Quisimos comprobar si esto era debido a la extirpación de una mayor cantidad de tejido renal en las ratas que morían primero, sin que pudiéramos apreciar diferencias considerables en comparación con las que siguieron el experimento hasta su terminación.

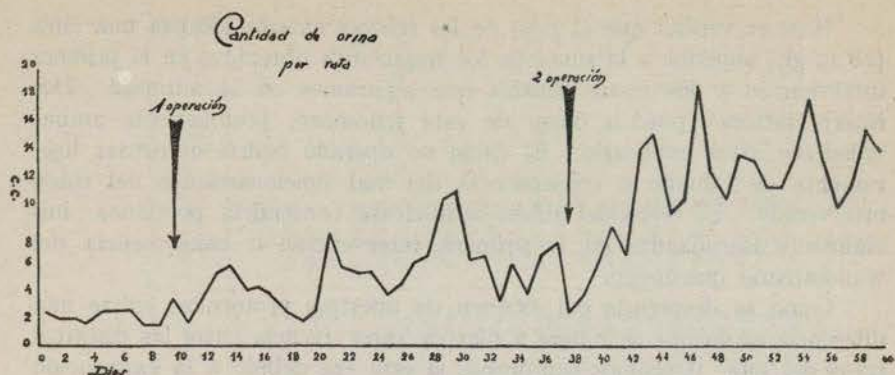
#### VARIACIONES EN LA COMPOSICIÓN DE LA ORINA

En condiciones normales nuestras ratas ofrecían una secreción de orina de alta concentración, y cuyos valores, tanto en cantidad como en composición, presentaban una apreciable uniformidad.

La nefrectomía parcial realizada después de un período de ocho días de observación, ya modifica sensiblemente la secreción de orina desde la primera fase operatoria, acentuándose luego al extirpar el riñón intacto. Para considerar mejor la naturaleza de estas modificaciones trataremos de cada uno de los elementos estudiados por separado.

*Excreción de agua.* — Después de extirpar las cuñas del riñón izquierdo aumenta la eliminación de agua considerablemente, pudiéndose observar verdaderas descargas periódicas, que se corresponden con aumentos concomitantes en la excreción total de sólidos. La nefrectomía del riñón intacto va seguida de una fase de inhibición, y luego de un aumento considerable de la excreción de agua, cuyos valores llegan a disociarse de los correspondientes a las eliminaciones de sólidos, los cuales, después de una fase de aumento, descienden por debajo de los valores primitivos. (Véase gráfica 1, en la que están representadas las cantidades de agua eliminadas por cada rata en las veinticuatro horas.)

*Urea.* — La eliminación de este catabólito en nuestras experiencias sigue muy de cerca las variaciones de excreción del agua, pero después

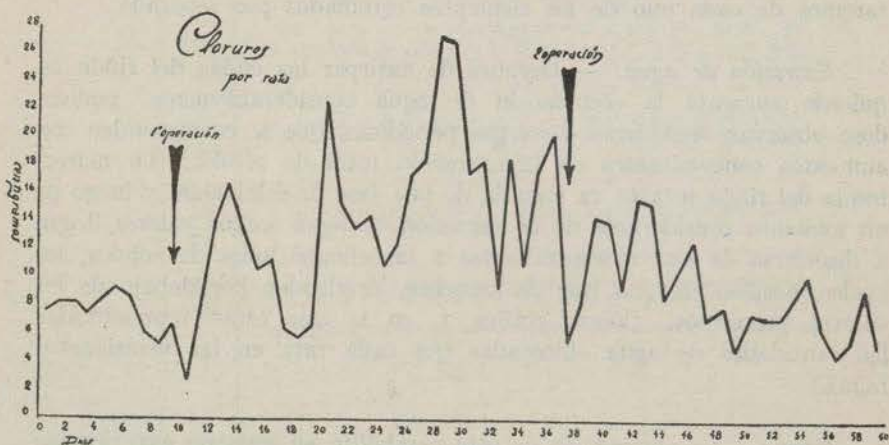


Gráfica 1

de una prolongada fase de incremento, que toma la apariencia de verdaderas descargas, las cuales se hallan separadas entre sí por descensos a valores más bajos que los normales.

En los últimos días de observación, cuando empiezan a morir espontáneamente algunas de las ratas, se aprecia un descenso en la eliminación de urea que coincide con una mayor eliminación de amoníaco y de agua. (Véase gráfica 2, en la que se pueden seguir las variaciones de la urea en relación con la unidad-rata cada veinticuatro horas.)

**Cloruros.** — La tasa de cloruros eliminados por rata y por día aumenta paralelamente a las del agua y la urea en la primera mitad de

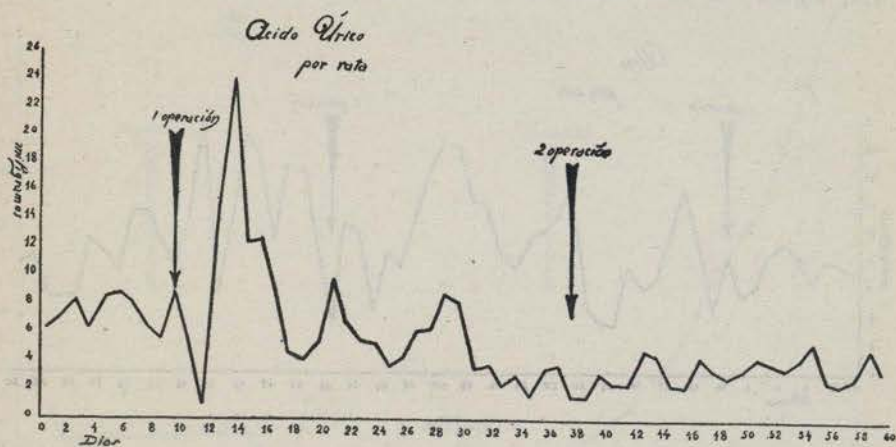


Gráfica 2



nuestra observación. Después de la segunda intervención (nefrectomía derecha), se inicia el descenso de la curva de cloruros y va acentuándose hasta llegar a valores más bajos que los del período de normalidad. (Véase gráfica 3.)

*Acido úrico.* — La excreción del ácido úrico da en la gráfica de eliminación una silueta característica, y que separa este compuesto de lo que hemos visto hasta ahora. En efecto, la eliminación de ácido úrico



Gráfica 3

no sigue el ritmo de la excreción de la urea y de los cloruros, sino que en un momento dado, precisamente después de la primera intervención de nefrectomía parcial, se produce un agudo ascenso, que remite después de pocos días, para continuarse luego con valores más bajos que los obtenidos en los días de observación.

También es digno de tenerse en cuenta que tampoco el ácido úrico sigue en nuestros experimentos el ritmo de eliminación en descargas que se ha puesto de manifiesto en la eliminación de los otros componentes de la orina.

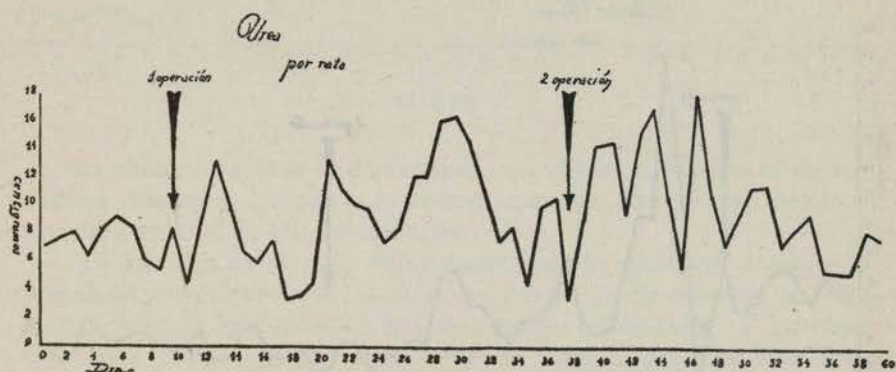
Probablemente aquella descarga paroxística de uratos pudo ser debida a los procesos catabólicos consecutivos a la destrucción de partículas de tejido renal después de la nefrectomía parcial. (Véase gráfica 4, eliminación de purinas y ácido úrico por día y por rata.)

*Amoníaco.* — Siendo nuestro propósito producir la insuficiencia operatoria del riñón, la determinación del amoníaco nos interesó espe-

cialmente más que la de los otros cuerpos nitrogenados no ureicos que se encuentran en la composición de la orina, por la importancia que en la producción del mismo se atribuye a la glándula renal.

Efectivamente, en la eliminación del amoníaco hemos podido comprobar un comportamiento bizarro. En el primer tiempo de nuestra experiencia el amoníaco presenta valores normales, con tendencia a disminuir y siguiendo en su eliminación variaciones de poca intensidad.

En el momento que se marca un descenso brusco de la urea urinaria, seguido de una nueva elevación entre los días cuarenta y cuatro y



Gráfica 4

cuarenta y nueve de la experiencia, que va seguido luego del descenso progresivo y final de este compuesto, coincidente, a su vez, con la baja definitiva de la eliminación de cloruros, se inicia un ascenso progresivo primero y luego formidable de amoníaco, que alcanza rápidamente valores diez veces mayores, y que se sostiene hasta el final de la experiencia. (Véase gráfica 5, que registra el amoníaco eliminado por día y por rata.)

*Reacción actual.* — Las modificaciones del Ph se inician en el momento de la primera intervención, después de ligeras variaciones con tendencia a desviarse hacia la alcalinidad, que da después de la extirpación del riñón intacto a valores alcalinos, que van aumentando hasta valores de  $\text{Ph} = 8$ , en donde se sostiene con pocas oscilaciones. Esta alcalinidad de la orina coincide con el incremento de la excreción amoniaca.

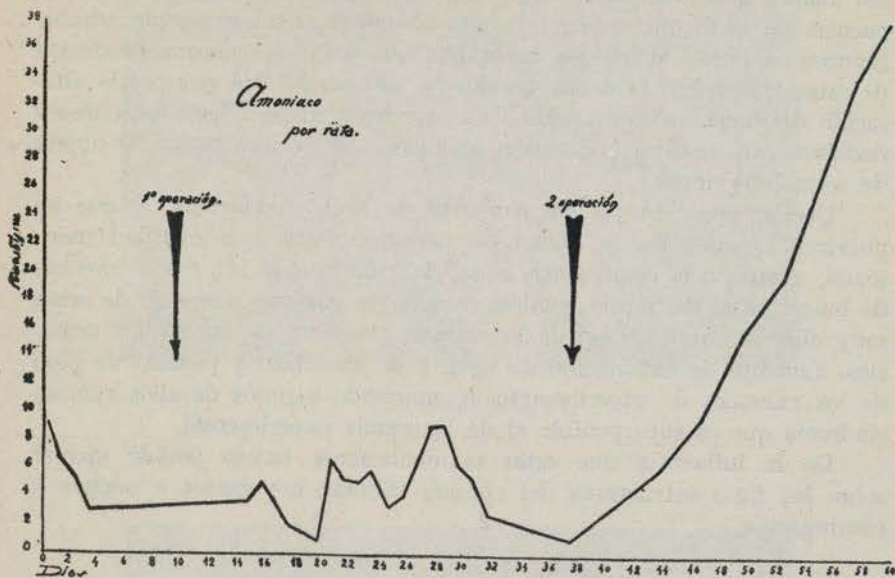
No consignamos los valores de reserva alcalina por no haberlos determinado de un modo sistemático, pero las determinaciones efectuadas siguen de muy cerca las modificaciones de la reacción actual. (Véase cuadros 1, 2 y 3.)

\* \* \*



De estos resultados, así como de los que luego hemos de analizar, resulta de un modo inconcuso que, con la técnica seguida, hemos llegado a obtener la insuficiencia operatoria del riñón.

Esta técnica y los resultados obtenidos con ella ha dado motivo a que autores de relieve negasen o interpretasen de otra manera los resultados publicados por Bradford (2), Passler y Heinecke, Hausmann y otros,



Gráfica 5

apoyándose en el hecho de que las intervenciones aun de poca importancia sobre la glándula renal iban seguidas de poliuria. Bainbridge y Beddard sostienen que estos resultados no son otra cosa que una consecuencia fortuita de la operación, que sólo se encuentra algunas veces, y que puede depender de la alimentación o de la nutrición del tejido renal.

Pearce (8) dice que es necesaria la extirpación de más de las 3/4 partes del tejido renal para producir trastornos de tipo gastrointestinal, que son muy semejantes a los que pueden observarse en la inanición.

Pilcher (14) suprimía la actividad funcional de las 3/4 partes de parénquima urínífero por ligadura de vasos renales, y según él no veía variaciones evidentes en la composición ni en la cantidad de orina.

Cushny mismo, al valorar los experimentos de Bradford, teniendo en cuenta las opiniones antes citadas, se inclina a creer que la poliuria

observada por éste sea consecutiva indirecta de la lesión renal. Claro está que la actitud de Cushny no es del todo justa, pues él, con su severa crítica, intenta pulverizar todos los argumentos que arguyen en favor de la función secretora de los túbulos.

La opinión de Pearce es una apreciación cuantitativa de la cantidad de tejido renal necesaria para mantener en equilibrio nuestro organismo. En cuanto a la naturaleza de los fenómenos que se producen a consecuencia de la insuficiencia operatoria del riñón, tendremos que admitir siempre en buena lógica que cualquiera que sea el mecanismo productor de estos trastornos, la causa que los ha provocado será siempre la alteración del funcionalismo renal. Los experimentos de Pilcher no parecen decisivos para resolver la cuestión, y, además, su técnica puede ser objeto de serias objeciones.

Queda, pues, en pie un conjunto de hechos evidentes, y que en nuestras experiencias se ponen de manifiesto con una claridad meridiana, a saber: la insuficiencia renal del riñón producida por la exéresis de buena parte del tejido renal se caracteriza por una secreción de orina muy diluída, con descenso de los valores absolutos de los sólidos urinarios, aumento de eliminación de agua y de amoníaco y pérdida de peso de los animales de experimentación, muriendo algunos de ellos con un síndrome que es superponible al de la uremia experimental.

De la influencia que estas manipulaciones hayan podido ejercer sobre las finas estructuras del epitelio tubular, nos vamos a ocupar a continuación.

#### ESTUDIO DE LA HISTOFISIOLOGIA DEL TÚBULO RENAL

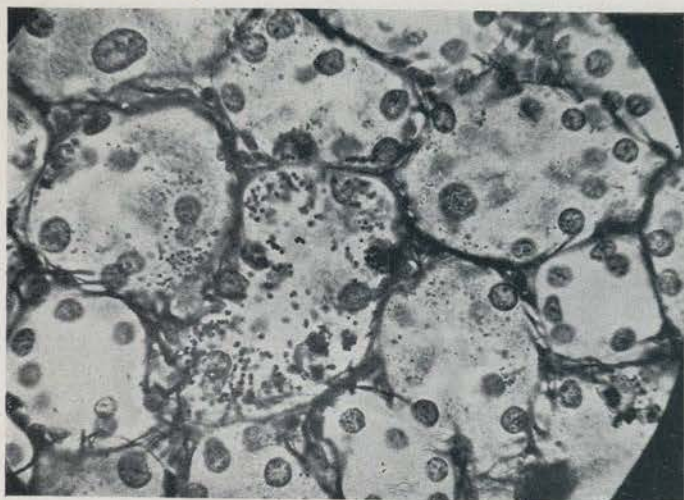
##### *Las granulaciones argentófilas $\omega$ de Del Río Hortega*

Como decíamos al empezar este trabajo, fué siempre nuestra intención buscar en el estudio de las estructuras del nefrocito las modificaciones que este elemento celular hubiera sufrido a consecuencia de condiciones especiales de funcionamiento.

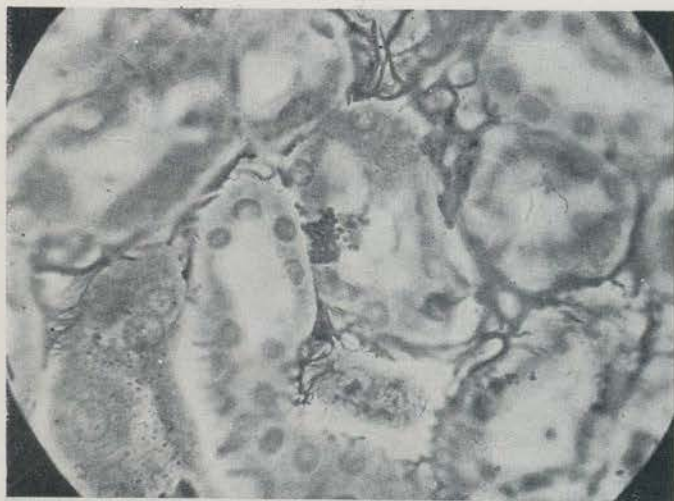
La insuficiencia renal de origen operatorio nos pareció, desde el primer momento, una forma adecuada para modificar la función tubular, teniendo en cuenta que nuestros primeros experimentos realizados en perros coincidían en sus líneas generales con las experiencias anteriormente expuestas.

Esta forma de alteración funcional ofrece, además, entre otras ventajas, la de provocar grandes variaciones y el conducir progresivamente a un agotamiento de la función renal sin la intervención de ningún ele-

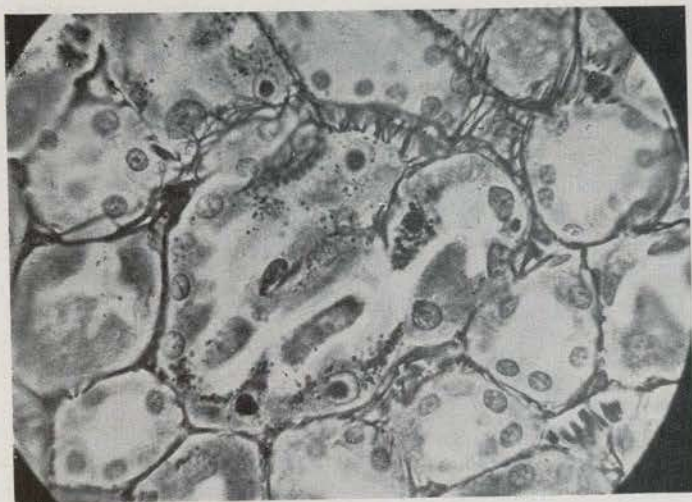




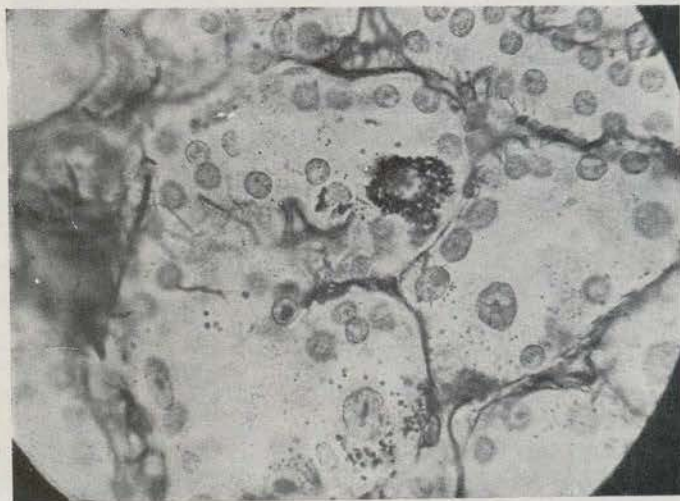
Microfotografía 1



Microfotografía 2



Microfotografia 3



Microfotografia 4

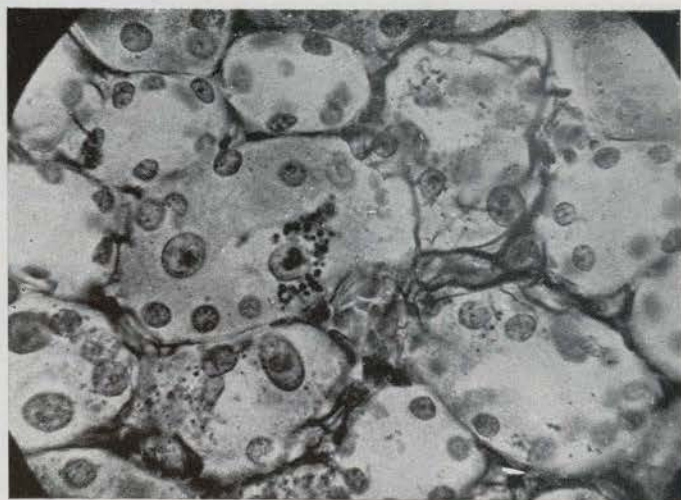




Microfotografia 5



Microfotografia 6

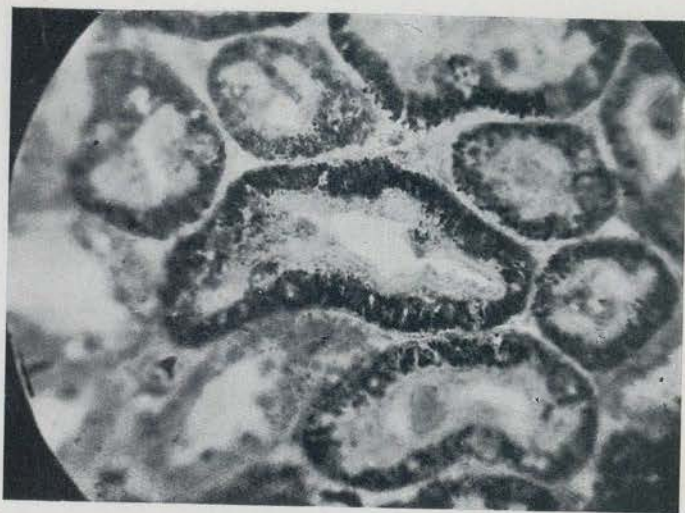


Microfotografia 7

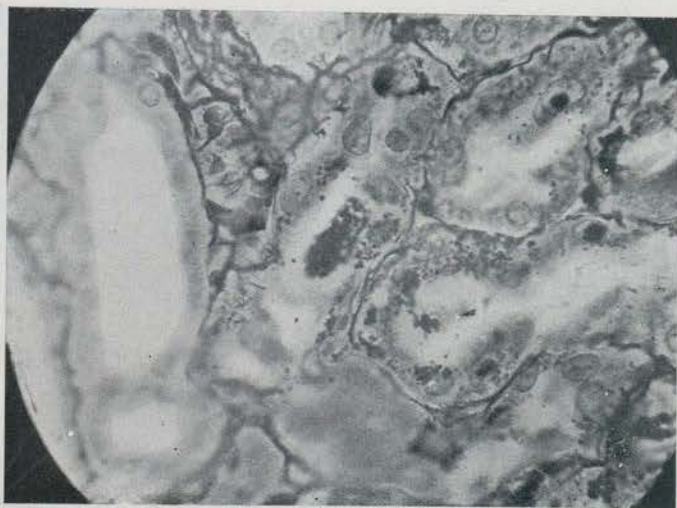


Microfotografia 8

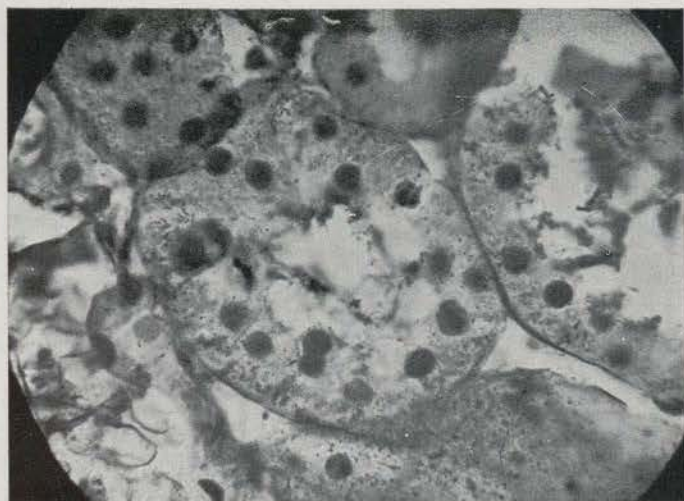




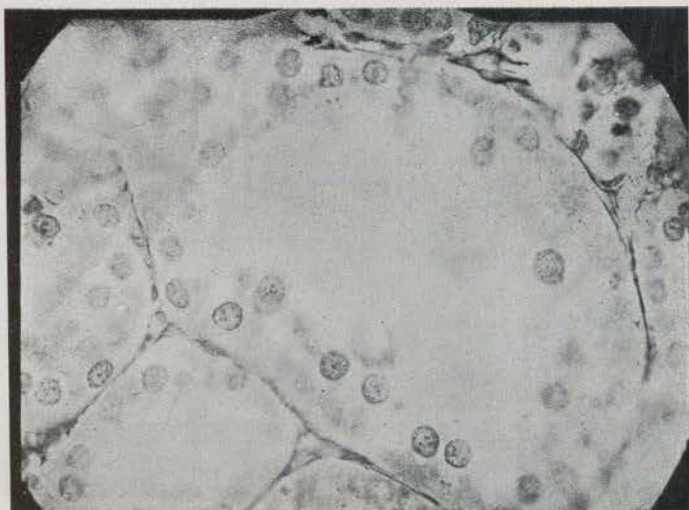
Microfotografia 9



Microfotografia 10

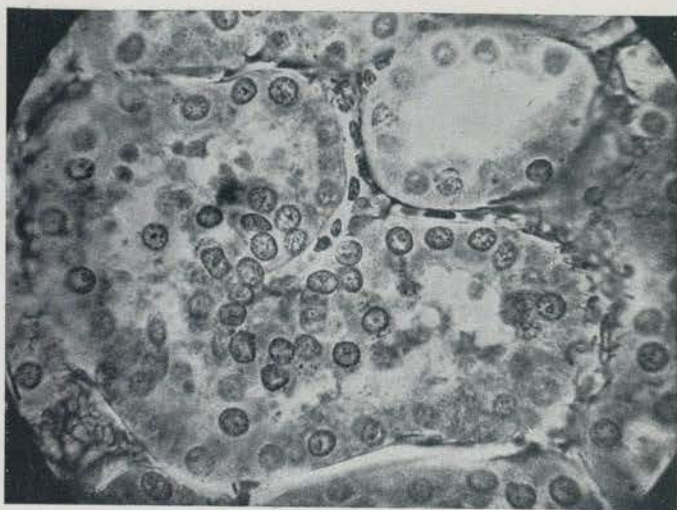


Microfotografia 11

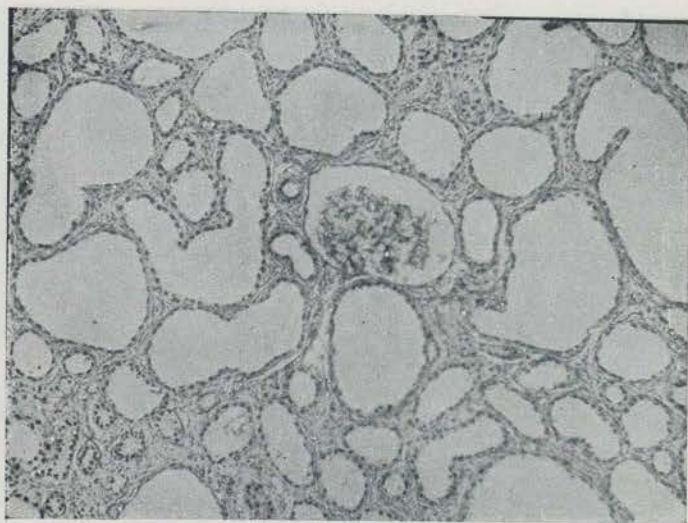


Microfotografia 12

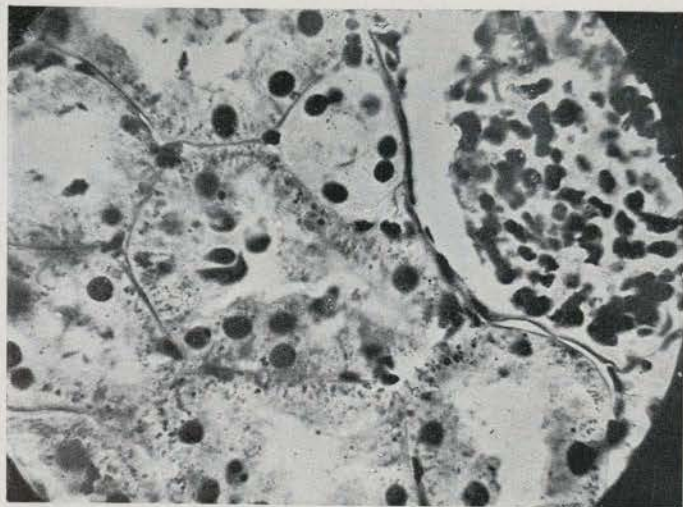




Microfotografia 13



Microfotografia 14

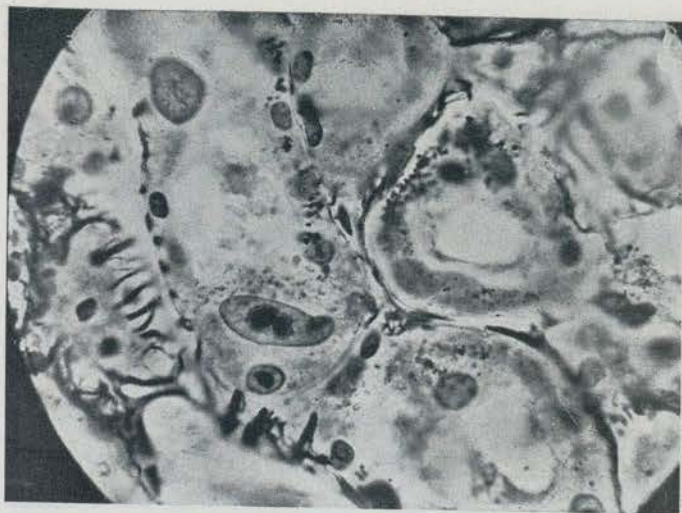


Microfotografia 15



Microfotografia 16

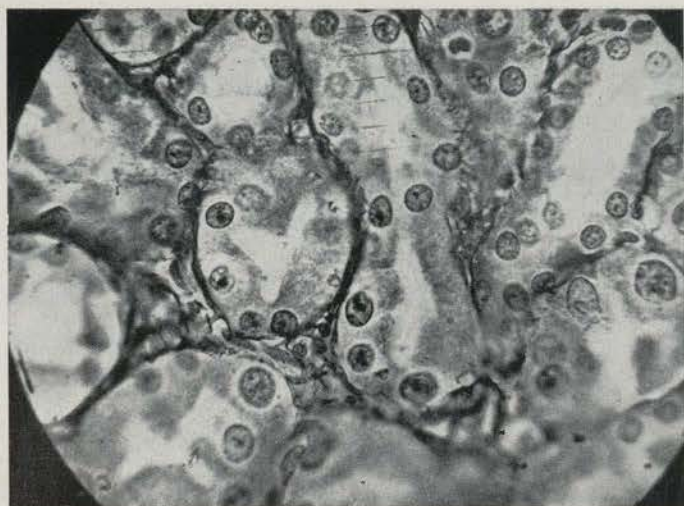




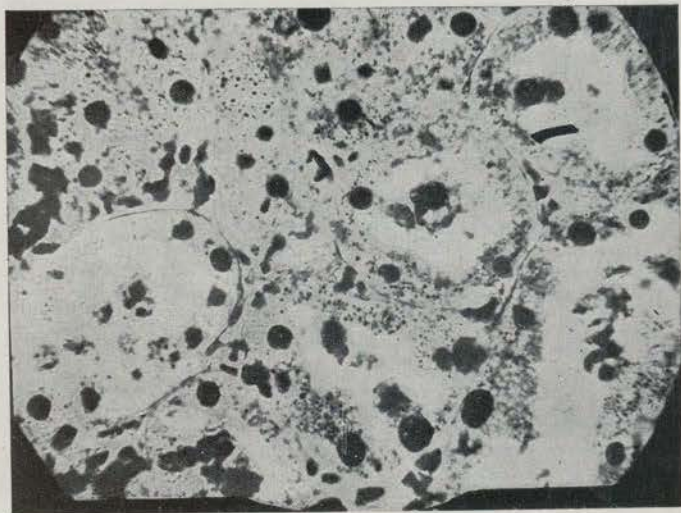
Microfotografia 17



Microfotografia 18



Microfotografia 19



Microfotografia 20



mento perturbador que por sí solo pudiera determinar modificaciones en las estructuras renales.

Los métodos utilizados para el estudio de las estructuras de la célula del tubo renal han sido, como ya hemos dicho, los de Del Río Hortega y la primera variante de este autor al método de Achúcarro.

Para evitar posibles confusiones y no hacer un largo y detenido estudio de los diferentes elementos celulares del tubo urinífero en nuestra exposición, nos referiremos concretamente y en todo momento a las estructuras de los nefrocitos que constituyen los elementos del tubo con torneado con cutícula estriada de la porción ascendente de Henle y de los que forman la porción intermediaria de Schweiger-Seidel, sin detenernos en describir las múltiples estructuras que sean de un valor histofisiológico dudoso.

Expondremos primeramente el resultado de nuestras observaciones trabajando sobre riñón normal, recogido y fijado en óptimas condiciones. Este material procede de la primera intervención realizada sobre el lote de ratas de insuficiencia operatoria del riñón.

En estas condiciones, las estructuras de los diferentes elementos del nefrocito en estado normal presenta las características histofisiológicas que expondremos esquemáticamente a continuación.

Uno de los primeros hechos que pueden observarse al estudiar las preparaciones del tejido renal es la disposición de los elementos celulares en determinados túbulos, los cuales presentan modificaciones que se caracterizan por interesar especialmente a un grupo de túbulos. Estos cambios de aspecto característicos de las fases de actividad (alternancia funcional), fueron estudiados primeramente por Von Wittich (1856) en el riñón de las aves, y después en los mamíferos por Rothstein (1891), Van der Strich (1892), Diesse (1898), Sjobring, Trambusti, Ribadeau-Dumas, Castaigne y Rathery, Policard y Regaud (7) y Del Río Hortega. En nuestras preparaciones hemos observado, además, un hecho que no ha sido señalado por los autores antes citados, constituido por distintos estadios funcionales de alternancia celular, que pueden ser vistos con toda precisión en los túbulos renales en actividad. (Véase microfotografías n.º 1, 2, 3, 4, 5 y 10.)

Estas modificaciones afectan a las distintas estructuras de los nefrocitos.

*Protoplasma.* — Las células tubulares en estado de reposo se caracterizan por un protoplasma alto, recubierto de una cutícula estriada, cuyos filamentos poseen gránulos basales, constituyendo la llamada línea de Nicolás. (Véase microfotografía 8.)



El condrioma, dispuesto en forma de bastoncitos (Heidenhain) alargados (véase microfotografía 9), puede fragmentarse en granulaciones, que siempre conservan aspecto alargado y cuyas alteraciones pueden constituir un índice del estado fisiológico del nefrocito.

*Mitocondrias.* — Se presentan en forma granular (véase microfotografía 9), y dispuestas en su mayor parte en las proximidades del extremo libre de los bastoncitos de Heidenhain.

*Granulaciones  $\omega$ , de Del Río Hortega.* — Con la técnica del carbonato de plata amoniacal se obtienen imágenes muy claras de estos granos argentófilos, los cuales se disponen alrededor del núcleo, y cuyas variaciones de color, número y tamaño permiten apreciar el estado de actividad celular del nefrocito. (Véanse microfotografías 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8.)

Estos granos presentan las características siguientes: Aparecen en la región peri y supranuclear en forma de granos negros, muy finos (primer estadio). (Véase la parte superior de la microfotografía 5.)

Sin que varíe ostensiblemente su tamaño, se produce un cambio cromático en el sentido de volverse pardo rojizas (segundo estadio).

Las granulaciones aumentan de volumen con escasa uniformidad, irradiando con frecuencia el contorno nuclear, y que adquieren apariencia estrellada en las células vistas por su cara libre. (Véanse microfotografías 3 y 8.)

En algunas células, el contenido granular es mucho mayor, de extraordinaria densidad, y alcanzando los gránulos su máximo desarrollo (tercer estadio). (Véanse microfotografías 2 y 4.) Después estas granulaciones se orientan hacia el polo apical de la célula tubular, volviendo la célula a la fase de reposo.

*Núcleo.* — Las modificaciones nucleares son de extraordinario relieve y afectan a las células que se hallan en actividad funcional.

El tamaño del núcleo es una de las características del funcionamiento del nefrocito. En las microfotografías 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 8 pueden apreciarse muchos núcleos de tamaño dos o tres veces mayor que los de las células en reposo. Las formas que pueden adoptar estos núcleos gigantes son muy variables.

La cromatina nuclear también ofrece diferencia en su aspecto, concentrándose o fragmentándose y dando aspectos distintos, observándose, también, muchas veces un paralelismo entre esta fase de modificaciones nucleares y la elaboración de los gránulos.

Podríamos decir, en resumen, que el núcleo del nefrocito durante



la actividad celular, se aclara y se agranda, al mismo tiempo que los gránulos argentófilos maduran.

*Nucleolo.* — El nucleolo también sufre cambios notables durante la actividad celular.

En el estadio de gránulos argentófilos finos, el nucleolo es pequeño y la cromatina se halla dispuesta en armazón, presentando el núcleo un tamaño normal; durante el proceso de maduración de los gránulos, el nucleolo se agranda y puede fragmentarse, adoptando un aspecto lobulado, volviendo en la fase de reposo a reducirse de volumen.

#### MODIFICACIONES DE LOS TÚBULOS RENALES EN LA INSUFICIENCIA OPERATORIA DEL RIÑÓN

Conocidas ya las estructuras más notables que adoptan los elementos nobles del parénquima renal, estudiaremos sus modificaciones en la situación anormal de funcionamiento que la intervención de Bradford supone.

El análisis micrográfico de las preparaciones obtenidas del riñón extirpado íntegramente en la segunda operación no ofrecía ninguna diferencia con las estructuras que hemos descrito como normales; todo lo más, en algunos cortes pudimos apreciar una ligera disminución de las granulaciones argentófilas.

En los restos de tejido renal que quedaron después del segundo tiempo operatorio, y que fueron extirpados al morir o sacrificar las ratas, se observan alteraciones estructurales de un gran interés.

*Protoplasma.* — Disminución de la altura del protoplasma muy acentuada, que da por resultado un extraordinario aumento de la luz tubular. La retracción y aplanamiento del protoplasma son tan intensos, que los núcleos aparecen prolapsados hacia la luz del tubo renal. (Véanse microfotografías 12 y 14.)

Se encuentra en estas preparaciones una disminución absoluta y relativa de las granulaciones argentófilas, sin que sea posible sorprender las transformaciones características de las células normales. (Véanse microfotografías 11 y 13.)

*Núcleo.* — Las modificaciones del núcleo existen, aunque muy atenuadas; predominan núcleos claros (en el riñón normal, característicos del reposo), tamaño pequeño y medianos. No se ven los núcleos gigantescos del riñón normal.

Parece que el número de núcleos se halle aumentado. (Véase microfotografía 13.)

*Nucleolo.* — Poco modificado, predominio del tipo pequeño, redondeado.

\* \* \*

Resumiendo, podemos decir que el fragmento del riñón de las ratas sometidas a la insuficiencia operatoria, presenta alteraciones de sus estructuras microscópicas que la apartan considerablemente del tipo normal.

Los túbulos ofrecen su luz muy dilatada, llegando en ocasiones a parecer verdaderos quistes. (Véanse microfotografías 14 y 15.) Las células presentan muchas veces un aplanamiento extraordinario con disminución de granulaciones argentófilas y poca metamorfosis nuclear, conjunto que nos lleva a considerar una profunda alteración funcional que confirma los resultados obtenidos por el análisis de la orina.

#### MODIFICACIONES DE LAS CÉLULAS RENALES POR LA ACCIÓN DE LA CAFEÍNA Y DEL CIANURO

Para valorar justamente los resultados analizados hasta aquí, nos pareció oportuno estudiar las estructuras, a las que hemos atribuído un valor histofisiológico, después de someter al riñón a la acción de un diurético púrico y del cianuro sódico.

*Experimentos con cafeína.* — Con este objeto se dispuso un lote de cuatro ratas, a las cuales se les inyecta una cantidad de 5 cgr. de cafeína en dosis de 1 cgr. por hora; una de las ratas del lote se sacrifica a la media hora de la segunda inyección.

El análisis microscópico de los riñones procedentes de estas ratas fué realizado con la misma técnica que los anteriores, obteniendo los resultados que siguen:

*Protoplasma.* — Ligeramente aplanamiento del protoplasma con discreto aumento de la luz tubular. Disminución extraordinaria de las granulaciones argentófilas  $\omega$  que se encuentran con gran dificultad (véanse microfotografías 15 y 16), aparición de gránulos finos próximos a la basal tangibles por la primera variante de Achúcarro y con tendencia a agruparse en racimos. De estas granulaciones, las más próximas a la región nuclear tienen mayor tamaño. (Véanse microfotografías 17 y 18.)



*Núcleo.* — Se aprecian bien las distintas transformaciones de los núcleos en los tubos que funcionan con mayor actividad, pudiendo observar en la microfotografía 16 un aspecto interesante de esta variación.

Asimismo, el nucleolo ofrece caracteres de intensa actividad, agrandamiento, lobulación, etc.

Las modificaciones histofisiológicas que se aprecian en los riñones de ratas intoxicadas con la cafeína pueden interpretarse como resultado de haber sometido las estructuras tubulares a un intenso funcionamiento sin comprometer su integridad, y presentando los túbulo no afectados un aspecto absolutamente normal.

#### EXPERIMENTO CON CIANURO SÓDICO

A un lote de ratas se les fué inyectando soluciones progresivamente más fuertes, dosis de cianuro sódico diluídas en 1 cm<sup>3</sup> de suero fisiológico, utilizando la vía subcutánea para la inyección. El experimento duró tres horas, y las inyecciones de cianuro fueron administradas cada media hora, hasta alcanzar la dosis tóxica, e inmediatamente de morir las ratas se practicó la autopsia para extraer los riñones.

Los resultados del análisis microscópico fueron como indicamos a continuación:

*Protoplasma.* — Las células conservan su altura normal, la cutícula estriada se engruesa haciéndose particularmente visibles. (Véase microfotografía 19.)

Las granulaciones  $\omega$  no son visibles en su fase de gránulos maduros.

Aumento de las granulaciones tingibles con el método de Achúcarro, predominando las de tamaño mediano, y siendo su distribución por el protoplasma bastante uniforme. (Véase microfotografía 20.)

*Núcleo.* — Los núcleos de las células tubulares del riñón intoxicado por el cianuro presentan un aspecto bastante normal, apreciándose en algunos túbulo cambios nucleares de intensidad considerable, estadio de fase de actividad funcional.

*Nucleolos.* — Presentan un aspecto normal.

La intoxicación por el cianuro afecta principalmente la visibilidad de las granulaciones argentófilas, persistiendo en los núcleos las transformaciones propias de la actividad celular.



## DISCUSIÓN

De todas las experiencias y observaciones realizadas se derivan una serie de cuestiones que examinaremos en este capítulo, aunque por la índole complejísima de algunas de ellas, nuestro comentario sólo tenga el valor de una opinión más.

Seguiremos el mismo orden en que hemos expuesto nuestro trabajo para volver sobre algunas afirmaciones anteriores y hacer resaltar ciertos hechos que merecen una atención más detenida.

Con la técnica de Bradford pudimos verificar todo el ciclo de modificaciones de la secreción urinaria debidas a la insuficiencia del riñón. Este estado experimental, aparte de los servicios que ha prestado y que puede prestar en lo sucesivo para contribuir a la aclaración de los problemas de la fisiología y de la patología del riñón, ha sido para nosotros de una utilidad extraordinaria, ya que nos ha permitido el estudio de las estructuras del nefrocito en circunstancias desfavorables desde el punto de vista funcional.

Vamos a considerar primero los detalles más salientes de la serie de ratas operadas para llevarlos al estado de insuficiencia renal.

¿Fué conseguido el estado de insuficiencia renal?

Desde la primera operación en nuestro lote de ratas se manifestó claramente un estado de elaboración defectuosa de la orina. La mayor elevación de agua y también de sólidos disueltos, pudo hacer pensar, en los primeros días, en una poliuria pasajera y que la persistencia de 3/4 partes de tejido renal habría de ser suficiente para volver las eliminaciones al nivel normal pocos días más tarde. Pero no fué así, y lejos de eso, se produjeron aquellas descargas típicas de orina poco concentrada, alternando con períodos de diuresis más moderada. Podemos afirmar, pues, que en nuestras observaciones los trastornos en la excreción y composición de la orina comienzan a partir de la nefrectomía parcial, y cuando todavía existe una considerable cantidad de tejido renal que no justifica la alteración. Probablemente, lo que tal vez suceda en este caso es que, aun funcionando el riñón íntegro normalmente, la menor concentración de la orina del riñón operado diluye la orina total, acusando así desde el primer momento una alteración aparente de la función global. Que esto es así, se comprueba al realizar la extirpación del riñón íntegro, aumentando entonces el trastorno de concentración y de excreción de orina.

Desencadenada la insuficiencia renal grave por disminución de los elementos del parénquima renal, formadores de la orina, llegaba el momento de buscar las posibles alteraciones de las estructuras de los tubos renales. Hemos visto como las piezas de riñón de Bradford de las ratas



operadas que murieron durante la experiencia y de las ratas operadas que sobrevivieron hasta el final del experimento, presentaban señales indudables de alteración en su morfología, lo que contribuye a explicar los trastornos de secreción de la orina y las alteraciones del metabolismo, consecutivas a la falta de funcionamiento normal de un órgano depurador como el riñón.

Este doble resultado histofisiológico aboga en favor de la intervención activa del tubo renal en la secreción de orina, y confirma los trabajos de Bradford, Passler y Heinecke, etc., etc., sobre la insuficiencia operatoria del riñón, constituyendo un nuevo argumento para sostener la hipótesis glandular en la formación de la orina.

Nuestros experimentos sobre intoxicación por la cafeína y por el cianuro presentan dos aspectos interesantes desde el punto de vista histofisiológico. En primer lugar, confirman la relación existente entre las granulaciones argentófilas  $\omega$  y la actividad secretora del túbulo, y en segundo término sirven de contraste para poner de manifiesto la diferencia que existe entre los nefrocitos de los túbulos después de la poliuria cafeínica y los alterados nefrocitos que presentan los riñones de Bradford.

Un hecho a primera vista contradictorio hace necesario que nos fijemos un instante en las modificaciones que la composición de la orina sufrió en la segunda y tercera etapa de nuestras experiencias de nefroctomía.

Vimos que en los últimos días de la experiencia, entre el cuarenta y cuatro y el setenta, la cantidad de amoníaco se elevaba gradualmente, llegando luego a valores extraordinarios. (Véase gráfica 5.) ¿Cuál es el origen de este amoníaco? Precisamente en estos últimos años la formación y el origen del amoníaco urinario ha sido objeto de muchas y valiosas aportaciones.

Acerca de esta cuestión, un grupo muy numeroso de investigadores suponen que el amoníaco se forma en su mayor parte en el tejido renal.

Nash y Benedict (9) fueron quienes primeramente sostuvieron que el lugar de formación del amoníaco fuera el riñón, al observar que la sangre de la vena renal contenía tres veces más amoníaco que la que penetra en el riñón por la arteria. Ambard y Schmit (13) concluyen, después de argumentar en otra forma que lo hacen Nash y Benedict, por llegar a la misma afirmación.

Folling (10 y 15) sostiene también, con argumentos experimentales, la tesis del origen renal del amoníaco, y Pi Suñer (S.) (11) se inclina, también, por esta opinión.

Dautrebande hace notar que, antes de ser aceptada la tesis del origen renal del amoníaco, sería prudente practicar determinaciones sistemáticas de la amoniemia arterial y venosa en otras glándulas de tanta actividad como la del riñón. Parnas (12) estudiando la cuestión que nos



ocupa, encuentra trabajando en conejos que la sangre de la vena mesaraica procedente del ciego contiene veinte o cuarenta veces mas amoníaco que la sangre arterial. El amoníaco, según Parnas, se produciría en el intestino grueso y, en un grado menor, en el riñón, páncreas, útero grávido, etc. El hígado fija este amoníaco y lo transforma en urea; la formación del amoníaco resultaría de un proceso anaerobio, el cual se exagera en determinadas condiciones, asfixia, intoxicación por óxido de carbono, etc.

En nuestras experiencias, el aumento del amoníaco coincide con el descenso de los cloruros y de la urea, y con la desviación hacia valores alcalinos elevados de la reacción actual de la orina.

Hay que tener, también, en cuenta para explicar el posible origen del incremento de la amoniuria, las condiciones metabólicas de las ratas operadas, que perdieron en pocos días el 20 por 100 de su peso total.

En estas condiciones, podría sustentarse la hipótesis de que una intoxicación acidósica endógena, semejante a la que se produce en la inanición, fuera la causa del aumento del amoníaco urinario.

Pero en este caso, ¿cuál sería el lugar dónde se produciría el amoníaco? ¿El riñón, reducido a una porción inferior al tercio del tejido renal total y, además, en un estado de funcionamiento precario?

Aunque nos faltan argumentos experimentales propios para desechar esta posibilidad de un modo definitivo, nos resistimos a creer que en estas circunstancias sea el riñón el formador del  $\text{NH}_3$ , máxime cuando, como hemos visto, el  $\text{NH}_3$  puede reconocer otros orígenes, y sin que esto invalide, además, el papel formador de  $\text{NH}_3$  por el riñón en condiciones normales.

Además, las condiciones nutritivas precarias en que se encuentran nuestros animales de experiencia en los últimos días de la misma, nos sugieren a suponer que esta hiperaminuria fuese debida al haber disminuído la capacidad ureopoyética del hígado, gracias a condiciones metabólicas anormales.

La hipótesis de una reacción por parte de los órganos capaces de formar  $\text{NH}_3$  (riñón, intestino, etc.), ante una acidosis de origen endógeno es la que nos parece más verosímil.

En todo caso, el hecho es de un interés extraordinario y nos prometemos insistir sobre el mismo.

#### CONCLUSIONES

La insuficiencia operatoria del riñón produce en la rata un síndrome poliúrico con aumento en la excreción de componentes de la orina, los



cuales disminuyen en los estadios avanzados del experimento, excepto el agua y el  $\text{NH}_3$ , que siguen aumentando.

El riñón normal de la rata presenta estructuras celulares que pueden darnos indicaciones sobre el funcionamiento de los nefrocitos (granulaciones argentófilas).

También es evidente, en estado normal, la alternancia funcional de los túbulos.

En nuestras preparaciones, los túbulos en actividad presentan un heterocronismo funcional de sus células, en las cuales se aprecian fases de actividad diferentes.

En los riñones afectos de insuficiencia operatoria, además de otras alteraciones estructurales de importancia, las células carecen de gránulos argentófilos de tipo elaborado.

En las ratas intoxicadas por la cafeína o el cianuro sódico se modifican o desaparecen las granulaciones argentófilas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. *Cushny, A. R.*, La secreción de orina. Traducción del profesor J. Sopena. Madrid, 1920.
2. *Bradford, R.*, *Journal of Physiology*, **xxii**, 415; 1899.
3. *Del Río Hortega, P.*, Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid, **xv**, fasc. 4; 1918.
4. *Del Río Hortega, P.*, Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid, **xiv**, fascs. 3 y 4; 1916.
5. *Del Río Hortega, P.*, Boletín de la Sociedad Española de Historia Natural, **xxi**, 459; 1921.
6. *Del Río Hortega, P.*, Boletín de la Sociedad Española de Historia Natural, **x**, fasc. 2; 1923.
7. *Policard, A.*, *Le Tube urinaire des Mammifères*. Paris, 1908.
8. *Pearce, R. G.*, *American Journal of Physiology*, **xxxv**, 151; 1914.
9. *Nash y Benedict*, *The Journ. of Biol. Chemistry*, **xlvi**, 26; 1921.
10. *Folling, A.*, XIII International Congress of Physiology. Boston, 1929.
11. *Pi Suñer, S.*, XIII International Congress of Physiology. Boston, 1929.
12. *Parnas*, *Bull. de la Soc. Chimie Biologique*, **ix**, 76; 1927.
13. *Ambaré y Schmid*, *La réserve alcaline*. G. Doin. Paris, 1928.
14. *Pilcher, J.*, *The Journal of Biological Chemistry*, **xiv**, 389; 1913.
15. *Folling, A.*, *Acta Medica Scandinavica*, **lxxi**, 221; 1929.
16. *Brainbridge y Beddard*, *Proceeding Roy. Soc.*, **lxxix**, 75; 1907.

La bibliografía sobre las cuestiones generales aquí citadas es agobiadora. Estando nuestro trabajo dedicado a unos puntos concretos, nos consideramos dispensados de hacer una larga relación de bibliografía, que se encontrará en las monografías de tipo general como las de Cushny, Policard, Turchini, Heidenhain, Pi Suñer (A.) y Volhard, que recogen, a pesar de una rigurosa selección, algunos miles de trabajos.

Publicado en *Revista Médica de Barcelona*, n.º 75; marzo de 1930.