

Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina
y Departamento de Fisiología del Instituto Español
de Fisiología y Bioquímica, Madrid
(Prof. Dr. José M.ª de Corral)

Influencia de la anoxia sobre la secreción de la orina (*)

José M. de Corral y Antonio Sálces

(Recibido para publicar el 7 de enero de 1955)

Los efectos de la anoxia sobre la secreción de la orina no han sido muy estudiados y, sobre todo, aun no son bien conocidos.

Desde un punto de vista teórico podría pensarse que la acción de la anoxia sobre el riñón ha de ser muy grande. El riñón es, efectivamente, el órgano que por unidad de peso consume mayor cantidad de oxígeno de todo el organismo. Nada, pues, más natural que pensar que si el riñón recibe un insuficiente aporte de oxígeno, la secreción de orina se ha de alterar de un modo importante.

Los efectos de esa insuficiencia de oxígeno mejor estudiados son los de la *anoxia anóxica*, debida a una disminución de la cantidad de oxígeno fijada por la sangre en los pulmones. La anoxia anóxica se logra, experimentalmente, haciendo respirar al animal en atmósferas con baja presión atmosférica o aire en el que el tanto por ciento de oxígeno sea menor que lo normal. Los resultados obtenidos hasta hoy son discordantes.

Los animales sin anestesia, incluido el hombre, presentan diuresis cuando respiran mezclas gaseosas pobres en oxígeno o cuando se les somete a bajas presiones.

(*) Una parte de este trabajo ha sido incluida en la Tesis Doctoral del mismo título, presentada por don Antonio Sálces y aprobada con Premio Extraordinario en 1951 en la Facultad de Medicina de Madrid. También este trabajo fué comunicado por el profesor Corral al Congreso Internacional de Fisiología de Copenhague (1950).

Otros autores no hallan poliuria en esas condiciones ; así, Swann en la rata (13) y McFarland y Edwards (25) en el hombre.

En los mamíferos anestesiados la anoxia anóxica produce lo más frecuentemente oliguria, pero casi todos los autores hallan a veces (en las mismas condiciones) diuresis.

Precisaremos algo acerca de estos trabajos.

Van Liere y sus colaboradores (39) han estudiado el efecto de la anoxia anóxica en perros anestesiados con barbitúricos. Con mezclas de oxígeno y nitrógeno en las que el oxígeno variaba entre el 5 y el 12 %, observan una disminución de orina en cuarenta y cinco experimentos de los cincuenta que realizaron en 12 perros. Sin embargo, en algunos casos no sólo observaron oliguria, sino un aumento de la secreción urinaria.

También encuentran ocasionalmente que se produce diuresis en el momento de cesar la anoxia y empezar a respirar aire normal el animal.

Toth (38) confirma estos resultados de Van Liere. Los perros bajo anestesia, a los que hacía respirar, durante 1 hora 30 minutos a 2 horas 30 minutos, oxígeno al 10 %, presentaban oliguria. Pero en algunos casos observa también Toth un aumento en la formación de la orina.

La urea y los cloruros experimentaban variaciones en su eliminación paralelas a la eliminación de agua, tanto cuando ésta aumenta como cuando disminuye.

En algunos perros con oliguria extrema encuentra Toth albúmina y glucosa en la orina.

Van Liere y sus colaboradores, en un trabajo más reciente (36) hacen respirar a perros anestesiados, los unos con veronal sódico y los otros con uretano, mezclas de nitrógeno y oxígeno, éste en las concentraciones de 5, 7, 9, 11 y 14 %.

En unos casos observa poliuria, y en otros, oliguria. En general, una anoxia moderada produce poliuria, y una intensa, oliguria ; pero en sus experimentos hay casos de anoxia intensa que responden con poliuria, y, en cambio, otros con moderada que lo hacen con oliguria.

En los perros tratados con veronal, la mayor frecuencia de poliurias y el aumento medio más elevado de la orina, correspondió a la respiración con oxígeno al 9 %. En los anestesiados con uretano, los aumentos máximos corresponden al oxígeno al 11 %.

De las investigaciones realizadas en el hombre y animales sin anestesiar, mencionaremos las siguientes :

Armstrong y Heim (3) fueron los primeros que hicieron estudios en el hombre. Encerraron en una cámara de bajas presiones, durante varias horas, a algunos sujetos normales, sometiéndoles a una presión de 480 mm. de mercurio, lo que equivale a hacerles respirar aire con un 13 % de oxígeno. Se produjo una diuresis ; la cantidad de orina aumentaba un 100 % y aun un 300 % algunos días.

La orina disminuyó su densidad, pero no tanto como correspondía al aumento de eliminación de agua, lo que indica que también la eliminación de sólidos sufría un aumento.

Mc. Farland y Edward (25) estudiaron la secreción de orina en los aviadores que atraviesan el Pacífico. Volaban a una altura media de 3.000 metros y el viaje duró 122.5 horas. No observaron variación en la secreción de orina, salvo un ligero aumento en los pilotos responsables de la conducción del aparato, aumento que, por otra parte, disminuyó al ir progresando el viaje.

Nada de extraño tienen, como veremos, estos resultados negativos, dada

la pequeña intensidad de la anoxia. Y menos esa pequeña diuresis, de carácter seguramente emocional.

Burrill y colaboradores (9) y Berger y otros (7) han estudiado la acción sobre el hombre de bajas presiones (385 mm. de Hg., que equivale a la de una altura de 5.500 m.), o la respiración de oxígeno al 14 %, que produce una anoxia equivalente. Hallan un aumento de la eliminación de agua, de sodio y cloruros. Berger y sus compañeros encuentran, además, que en un sujeto no aumentó ni el filtrado glomerular, ni el gasto plasmático renal.

Caldwell, Rolf y White (10) no observaron variaciones en el filtrado glomerular ni en el flujo plasmático renal en dos hombres al respirar oxígeno al 9'3-13 % durante períodos de diecinueve minutos.

Alving y otros (2) no observaron cambios de estos valores en cinco adultos sometidos durante cuatro a seis semanas a presiones equivalentes a diez a dieciocho mil pies de altitud, cuatro a seis horas diarias, seis días por semana.

Aas y Blegen (1) observaron un ligero aumento en el flujo plasmático renal en dos individuos normales que respiraban oxígeno al 9'5 %. El filtrado glomerular disminuyó ligeramente.

Mc. Donald y Kelley (24), en perros a los que se sometía a altitudes equivalentes a 18-24.000 pies, no observaron alteraciones en la filtración glomerular. El flujo plasmático renal aumentó en todos los perros a los dieciocho mil pies. En uno de ellos subió aún más a los veinticuatro mil pies, y en los demás decreció por debajo de los valores iniciales.

En las ratas sin anestesiarse decíamos que Swann (37) no ha encontrado variación en la cantidad de orina, aun sometiéndolas durante 24 horas a una presión de 380 mm. de Hg., lo que equivale a respirar aire con un 10 % de oxígeno.

Pero, en cambio, Silvette (34), con presiones de 440 mm. (oxígeno al 11.5 %) observa poliurias.

La causa de la divergencia de este último autor con Swann acaso esté en el hecho demostrado por Silvette de que en la rata aumenta fuertemente la pérdida de agua por transpiración en la anoxia anóxica y ello puede enmascarar la poliuria.

Stickney (36), por su parte, observa poliuria en las ratas no anestesiadas, a las que sometía a presiones tan bajas que llegaban a matar al animal. Nunca se produjo oliguria en sus experimentos.

Los hallazgos por Kindred (21) de varias lesiones renales en ratas que habían sufrido un mes presiones bajas, hacen más verosímil la observación de Silvette que la de Swann.

En vista de esta falta de concordancia en los resultados hasta hoy obtenidos, hemos creído conveniente estudiar de nuevo este asunto. Pero fijándonos no sólo en la acción que la anoxia ejerce sobre la cantidad de orina eliminada, sino también en la eliminación de cloruros, nitrógeno total y creatinina y en la densidad y las concentraciones de esos cuerpos en la orina. También hemos explorado el sedimento urinario y la presencia de albúmina, así como el contenido en cloruros, nitrógeno no proteínico y creatinina en la sangre.

Por razones técnicas, hemos debido limitarnos a estudiar los efectos de la anoxia anóxica en el animal anestesiado.

Material y métodos

En nuestros experimentos hemos utilizado perros de unos 10 kg. de peso, anestesiados con somnilefa — el somnifeno español — a la dosis de 0.3-0.5 cc. por kg., inyectados por vía intravenosa.

Previo laparotomía, se descubre la vejiga y se colocan unas cánulas en los uréteres.

Las cánulas por intermedio de un pequeño tubo de vidrio en Y, se conectan con una aguja de inyecciones acodada en ángulo recto, por la que fluye la orina. La capacidad de todo este sistema conductor se procuró fuese mínima con objeto de reducir en lo posible el aumento del llamado «espacio muerto» que forman las vías urinarias.

La respiración del animal se hace de un modo natural y a través de una cánula traqueal. Los animales durante estos períodos de tiempo respiraban mezclas de oxígeno y nitrógeno al 5 ó 10 % de oxígeno. Estas mezclas se hacían del modo siguiente:

Por medio de dos espirómetros, medíamos los volúmenes de estos gases y, una vez medidos, se pasaban a un saco de Douglas que se unía a la cánula traqueal mediante un sistema de válvulas que permite inspirar el aire del saco y expirarlo al exterior. Los tubos de ese sistema eran de amplia sección y las válvulas (de cierre hidráulico) ofrecían la menor resistencia posible con objeto de no dificultar la respiración.

Las mezclas de gases se analizaban con el aparato de Van Slyke.

Los cloruros se determinaron en la sangre por el método de White-Wu (47); el nitrógeno proteínico y la creatinina por el de Folin-Wu (18). Para este último usábamos un ácido pícrico que purificábamos por el método de Benedict (6) y hacíamos siempre previamente la prueba de Folin y Doisy (17).

Dadas las pequeñas cantidades de orina de que disponíamos, por ser muy cortos los períodos de observación (10 min.), hemos utilizado, para la determinación de sus cloruros y creatinina, los mismos métodos usados para la angre — aquí sin desalbuminar —. El nitrógeno total urinario lo medíamos con el método de nitrógeno no proteínico de la sangre.

La existencia de albúmina se investigó con el ácido sulfosalicílico.

Las densidades se medían por picnometría.

Más difícil es la exacta determinación de los pequeños volúmenes de orina recogidos en nuestras observaciones. Para solventar esta dificultad hemos recurrido al *estalagmógrafo* de Negrín-Torres Quevedo (28). Con este aparato se consigue registrar gráficamente el número gotas de líquido que caen durante un determinado tiempo.

Uno de nosotros, en colaboración con el doctor Domínguez, ha modificado el aparato, substituyendo su sistema cuentagotas por un circuito electrónico que, al caer la gota, se cierra y acciona un «relais» que hace funcionar el electroimán de avance (15).

Medidas del filtrado glomerular y de la reabsorción de agua. — Es bien sabido que la depuración de la creatinina nos puede servir de medida del filtrado glomerular en el perro, ya que está demostrado que los túbulos renales de ese animal ni reabsorben ni excretan creatinina.

Si llamamos $[Cr_{or}]$ a la cantidad de creatinina contenida en un cc. de orina; $[Cr_p]$ a la que hay en un cc. de plasma y V a los centímetros cúbicos de orina eliminados por minuto:

$$\frac{[Cr_{or}]}{[Cr_p]} \times V$$

será la llamada depuración renal de creatinina, y, por tanto, en el perro ella nos expresará en cc./min. el valor del filtrado glomerular.

Si nos limitamos a medir los valores de creatinina existentes en plasma y orina, por decirlo así naturalmente, se habla de «depuración de creatinina endógena». Ordinariamente, sin embargo, se mide la depuración de creatinina inyectando al animal previamente creatinina para que aumente su concentración en plasma y orina y entonces se habla de determinación de la «depuración de creatinina exógena».

Nosotros hemos utilizado como medida del filtrado glomerular la depuración de la creatinina endógena. Aunque la prueba aportada no sea muy segura, parece que en el perro los valores de las depuraciones de la creatinina exógena son iguales a los de la endógena (42). De todos modos estamos repitiendo ahora nuestros experimentos utilizando la depuración de inulina como medida del filtrado.

Creemos que en nuestros experimentos puede simplificarse el cálculo del filtrado glomerular del modo siguiente:

Los valores de la creatinina oscilan en todos nuestros perros entre 0.9 y 1.1 mg. por 100 cc. de sangre. Las variaciones de estos valores por la acción de la anoxia y su desaparición no son superiores a los límites de error del método de determinación. No vemos, pues, que haya inconveniente en suponer un único valor de 1.0 mg. de creatinina por 100 cc. de sangre para todos los perros, y admitir que este valor no se altera en toda la duración de los experimentos.

Supuesto esto y teniendo en cuenta que el plasma tiene el mismo contenido en creatinina que la sangre total, el valor del filtrado glomerular en nuestros experimentos, será:

$$\frac{[Cr_{or}] \times V}{[Cr_{pl}]} = \frac{[Cr_{or}] \times V}{0.01}$$

Bastará, pues, multiplicar por 100 el valor $[Cr_{or}] \times V$, que no es otra cosa que los miligramos de creatinina eliminada por la orina en un minuto, para tener el valor de los centímetros cúbicos de plasma depurados de creatinina, es decir, el número de centímetros cúbicos filtrados por el glomérulo en un minuto.

La cantidad de *agua reabsorbida* por unidad de volumen del filtrado se mide por el cociente de dividir la concentración de creatinina en orina, por la concentración de la misma en el plasma:

$$\frac{[Cr_{or}]}{[Cr_{pl}]}$$

Efectivamente, el filtrado glomerular es:

$$Gl = \frac{[Cr_{or}]}{[Cr_{pl}]} \times V$$

Si V es el volumen eliminado de orina y V_{abs} es el de líquido reabsorbido,

$$V = Gl - V_{abs}$$

y substituyendo este valor arriba,

$$\frac{[Cr_{or}]}{[Cr_{pl}]} = \frac{Gl}{Gl - V_{abs}}$$

Cuanto mayor sea el volumen de agua absorbido para un volumen igual de filtrado, mayor será, evidentemente, $\frac{Gi}{Gl - V_{abs}}$, y, por tanto, $\frac{[Cr_{or}]}{[Cr_{pl}]}$

y cuanto menor sea aquel volumen, menor será este cociente.

Como, según hemos dicho, podemos suponer que en nuestros experimentos $[Cr_{pl}]$ es constante en todos los perros e igual a 0.01 mg. por cc., si expresamos $[Cr_{or}]$ en mg. por cc., nos bastará multiplicar $[Cr_{or}]$ por

100 para hallar el valor $\frac{[Cr_{or}]}{[Cr_{pl}]}$, o lo que es más cómodo, podemos

tomar simplemente $[Cr_{or}]$ por medida de la reabsorción de agua.

La cantidad *absoluta* de agua reabsorbida por minuto es otra magnitud diferente a ésta. Y, como es evidente, es igual a la diferencia entre el volumen del filtrado y el volumen de orina eliminado.

Resultados

Anestesiados los perros y colocadas las cánulas traqueal y uretales, dejamos siempre transcurrir el tiempo necesario para que la secreción de la orina se regularice en forma tal que el volumen emitido cada diez minutos sea constante.

Los valores obtenidos en la orina eliminada con regularidad son los que denominamos «normales» en nuestros experimentos. Estos valores variaban bastante en los diversos perros, dada su diferente alimentación anterior. La cantidad de orina osciló entre 0.100 y 0.213 cc./min.; las densidades entre 1023 y 1043; el ClNa entre 11.2 y 16.3 por 1.000; el N total entre 4.4 y 19.2; y la creatinina entre 1.0 y 1.4.

En las gráficas 1 a 6 se reproducen los valores normales de los diversos perros y en las tablas I y II los valores medios de 13 perros.

Una vez normalizada la eliminación de orina dejamos respirar a tres de nuestros perros una mezcla de O_2 en N_2 al 10 %; ello es equivalente a que los animales hubiesen respirado a una altura de 5.900 metros (presión atmosférica: 362 mm. de Hg.).

A pesar de la intensa anoxia que esto significa y de que la respiración pobre en O_2 duró 40-50 minutos, no observamos alteración alguna en la orina. Ni el volumen por minuto, ni la densidad, ni las concentraciones de los sólidos variaron durante la anoxia, ni después de ella.

Trece perros respiraron una mezcla de O_2 en N_2 al 5 %, lo que equivale a respirar a una altura de 10.200 metros (presión atmosférica: 192 mm. de Hg.) y ello ya produjo alteraciones importantes en la secreción urinaria.

Ninguno de estos perros, ni de otros 14 a los que con otros fines sometimos a esta anoxia durante períodos de tiempo que en algunos casos llegaron a hora y media, sufrieron alteraciones circulatorias dignas de mención.

TABLA I

Valores medios obtenidos en los perros números 1, 2, 3, 5, 8, 9, 11, 12 y 13 (Grupo A)

	Normal	Diuresis anóxica	Anoxias extremas		Diuresis post-anóxica	Recupera- ción
Volumen de orina (cc/min.)	0'14	0'20	0'06	0'05 (1)	0'19	0'11
Densidad	1.034	1.030	1.023	—	1.023	1.034
Cl. Na. por 1.000 de orina	13'7	13'0	11'3	11'9	11'9	13'6
Nitrógeno > >	16'2	14'7	13'2	13'3	13'1	15'3
Creatinina > >	1'2	1'0	0'9	0'9	1'0	1'2
Cl. Na. eliminado (mg/min.)	1'9	2'6	0'7	0'6	2'3	1'5
Nitrógeno > >	2'3	2'9	0'8	0'7	2'5	1'7
Creatinina > >	0'17	0'20	0'05	0'05	0'19	0'13

(1) Los valores de esta columna son medias sólo de los perros 1, 3, 8, 9 y 11.

TABLA II
Valores medios obtenidos en los perros núms. 4, 6, 7 y 10 (Grupo B)

	Normal	Diuresis anóxica	Anoxias extremas	Diuresis post-anóxica	Recuperación
Volumen de orina (cc/min.)	0'13	0'19	0'08	0'17	0'11
Densidad	1.032	1.028	1.036	1.033	1.037
Cl. Na. por 1.000 de orina	12'8	12'3	13'3	13'1	13'5
Nitrógeno >	15'4	14'8	15'9	15'9	16'2
Creatinina >	1'1	1'0	1'2	1'1	1'2
Cl. Na. eliminado (mg/min.)	1'7	2'3	1'1	2'2	1'5
Nitrógeno >	2'0	2'8	1'3	2'7	1'8
Creatinina >	0'14	0'19	0'10	0'19	0'13

(1) Los valores de esta columna son medias sólo de los perros 4, 6 y 10.

TABLA III

Valores medios obtenidos en los perros números 1, 2, 3, 4, 5, 8 y 9 (Grupo C)

	Normal	Diuresis anóxica	Anoxias extremas		Diuresis pos-anóxica	Recuperación
Volumen de orina (cc/min.)	0'153	0'189	0'08	0'05 (1)	0'202	0'118
Densidad	1'035	1'030	1'025	—	1'025	1'034
Cl. Na. por 1.000 de orina	14'0	13'1	12'2	12'5	12'2	13'6
Nitrógeno > >	16'6	14'9	14'0	14'3	14'3	15'4
Creatinina > >	1'3	1'0	1'0	1'0	1'0	1'2
Cl. Na. eliminado (mg/min.)	2'14	2'48	0'98	0'63	2'46	1'59
Nitrógeno > >	2'54	2'82	1'17	0'72	2'89	1'82
Creatinina > >	0'20	0'19	0'08	0'05	0'20	0'14

(1) Los valores de esta columna son medias sólo de los perros números 1, 3, 4, 8 y 9.

TABLA IV
Valores medios obtenidos en los perros núms. 6, 7 y 10 (Grupo D)

	Normal	Diuresis anóxica	Anoxias extremas		Diuresis post-anóxica	Recuperación
Volumen de orina (cc/min.)	0'123	0'195	0'077	0'048 (1)	0'187	0'108
Densidad	1'031	1'027	1'035	—	1'029	1'037
Cl. Na. por 1.000 de orina	12'4	12'0	13'0	13'4	12'4	13'5
Nitrógeno > >	15'0	14'3	15'1	15'8	14'6	15'8
Creatinina > >	1'1	1'0	1'2	1'2	1'0	1'2
Cl. Na. eliminado (mg/min.)	1'51	2'3	1'0	0'64	2'3	1'5
Nitrógeno > >	1'84	2'8	1'2	0'76	2'7	1'7
Creatinina > >	0'13	0'20	0'09	0'06	0'19	0'13

(1) Los valores de esta columna son medias sólo de los perros números 6 y 7.

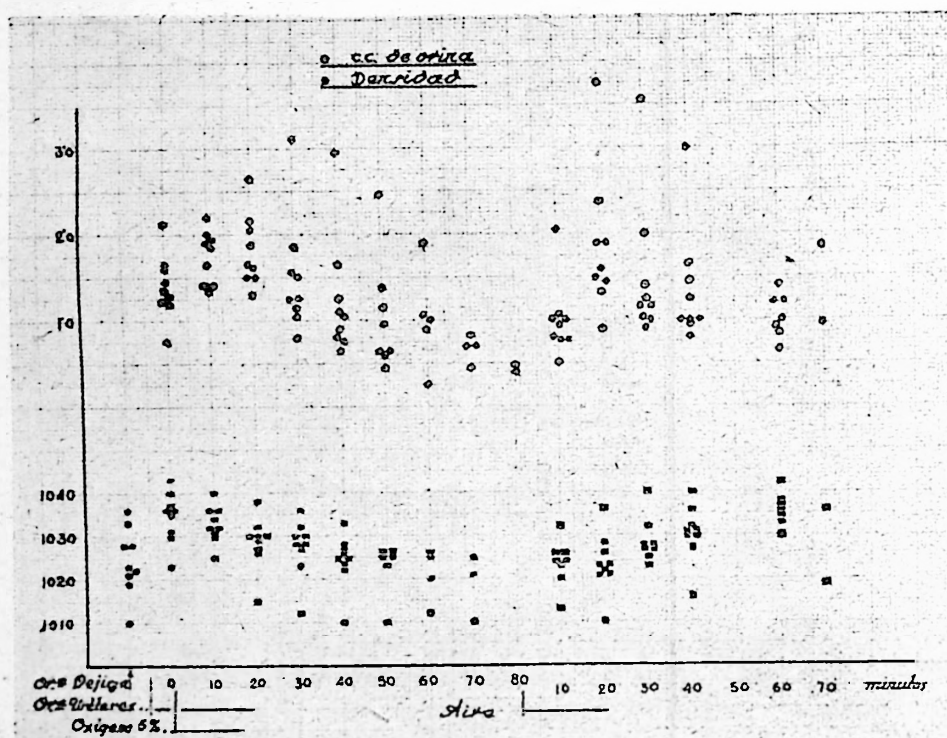
TABLA V

Valores medios obtenidos en los perros números 11, 12 y 13 (Inyectados con Eufilina) (Grupo D, continuación)

	Normal	Diuresis con Eufilina	Recuperación	Diuresis anóxica	Anoxias extremas		Diuresis post-anóxica	Recuperación
Volumen de orina (cc/min.) .	0'128	0'252	0'110	0'189	0'068	0'038 (1)	0'149	0'090
Densidad	1.034	1.024	1.034	1.032	1.024	—	1'026	1.035
Cl. Na. por 1.000 de orina . .	13'3	11'5	13'3	12'7	11'5	11'0	11'6	13'0
Nitrógeno > > >	15'9	12'7	15'3	14'7	13'0	13'0	13'0	14'8
Creatinina > > >	1'2	1'0	1'2	1'1	0'9	0'9	0'9	1'2
Cl. Na. eliminado (mg/min.) .	1'70	2'90	1'47	2'39	0'78	1'42	1'73	1'17
Nitrógeno > > >	2'04	3'20	1'68	2'77	0'88	0'49	1'93	1'33
Creatinina > > >	0'15	0'25	0'13	0'21	0'06	0'034	0'13	0'11

(1) Los valores de esta columna son sólo del perro número 11.

Entre esos 27 animales sólo tres presentaron síntomas de insuficiencia respiratoria grave; dos de ellos (números 10 y 13) pertenecían a los que ahora estudiamos. Se les produjo apnea total, pero con respiración artificial de aire de la habitación se recuperaron por completo dos, persistiendo en el otro largo rato una ligera dispnea.



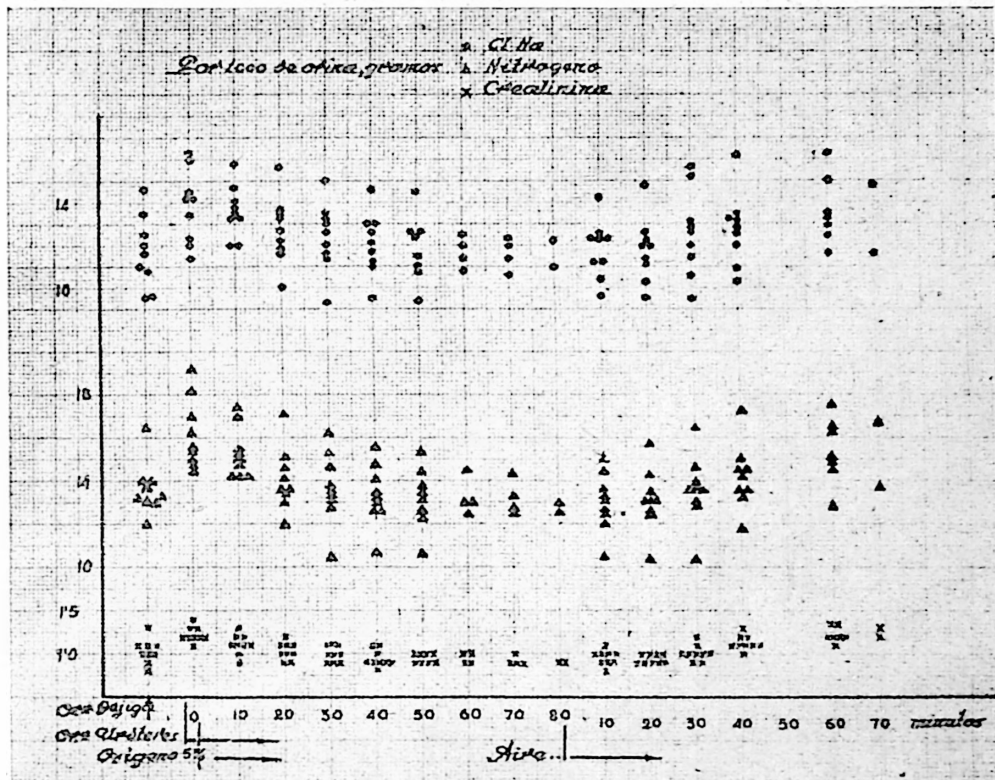
Gráfica 1

La respiración de O_2 al 5 % produjo en nuestros perros alteraciones de la secreción urinaria que varían en un mismo animal a medida que se prolonga la anoxia. Al principio de ésta se produce un aumento de la secreción (*diuresis anóxica*), después una disminución creciente que llega hasta el cese de la secreción (*oliguria y anuria anóxicas*), vuelve a producirse diuresis al cesar la anoxia y respirar de nuevo aire el animal (*diuresis postanóxica*), y, por último, la secreción se normaliza (*recuperación*).

En las gráficas 1 y 4 puede verse el curso que siguen en los diversos perros estudiados esas alteraciones.

En las tablas I y II se exponen los valores medios de la

orina eliminada por los distintos perros en los diversos períodos. En los de diuresis nos hemos limitado a señalar las cifras correspondientes al máximo de cada una de ellas y en la oliguria sólo reproducimos las correspondientes a los dos períodos inmediatamente anteriores a la aparición de la anuria.

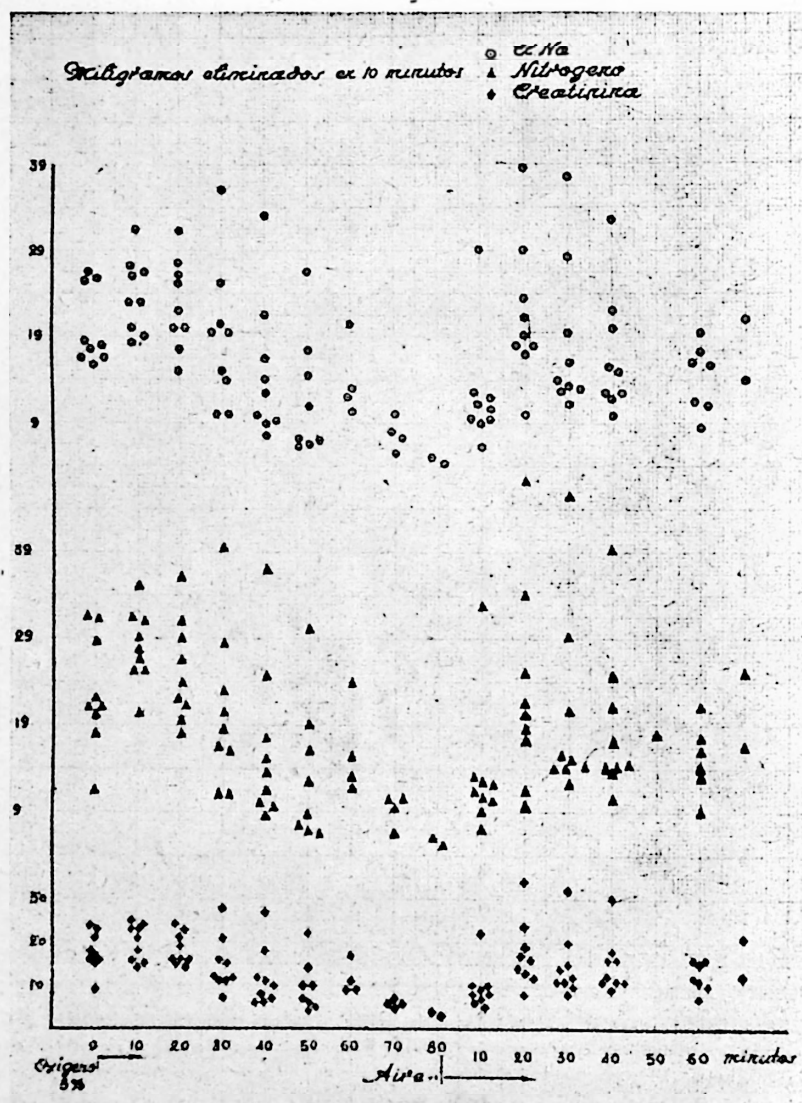


Gráfica 2

En ninguno de los períodos del experimento, ni aun en aquellos inmediatamente anteriores o consecutivos a la anuria, hubo albúmina en la orina, ni aparecieron en el sedimento cilindros o células anormales. Hechos que contrasta con lo que otros autores han hallado.

Según puede verse en las gráficas 3 y 6, las cantidades eliminadas de cloruros (expresadas en ClNa), las de nitrógeno total y las de creatinina, medidas todas en mg./min., sufren alteraciones del mismo tipo que las de la cantidad de orina: aumentan al principio de la anoxia, bajan después hasta cesar, suben con la respiración de aire a valores superiores a los iniciales, para terminar, por fin, con cifras algo inferiores a éstas.

Nuestros perros se han comportado ante la anoxia, por lo que a las alteraciones de la densidad y concentraciones de los sólidos se refiere, de dos modos diferentes.

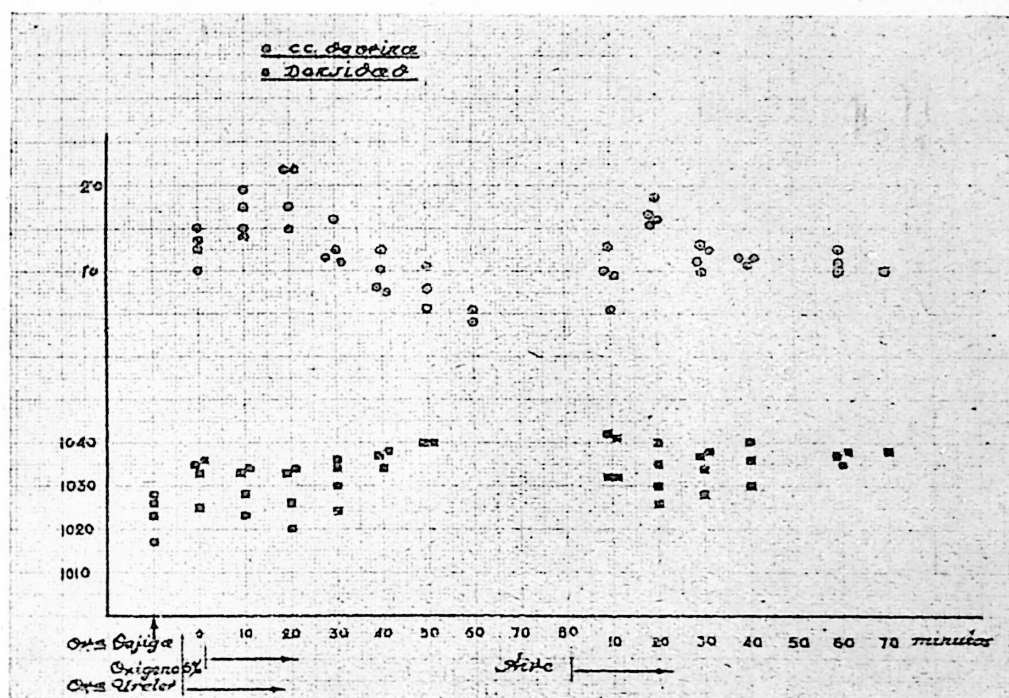


Gráfica 3

En vista de esto, y para mejor examen de la cuestión, hemos formado con ellos dos grupos: A y B.

En el grupo A (perros números 1, 2, 3, 5, 8, 9, 11, 12 y 13), según puede verse en la gráfica 1 y en la tabla I, disminuye

la densidad desde los primeros momentos de la anoxia hasta alcanzar un valor mínimo hacia los 40 minutos, en el que se sostiene mientras dura la secreción de la orina. La densidad sigue fija cuando el animal vuelve a respirar aire, y es sólo al cesar la diuresis postanóxica cuando sube de nuevo hasta alcanzar valores parecidos a los iniciales.

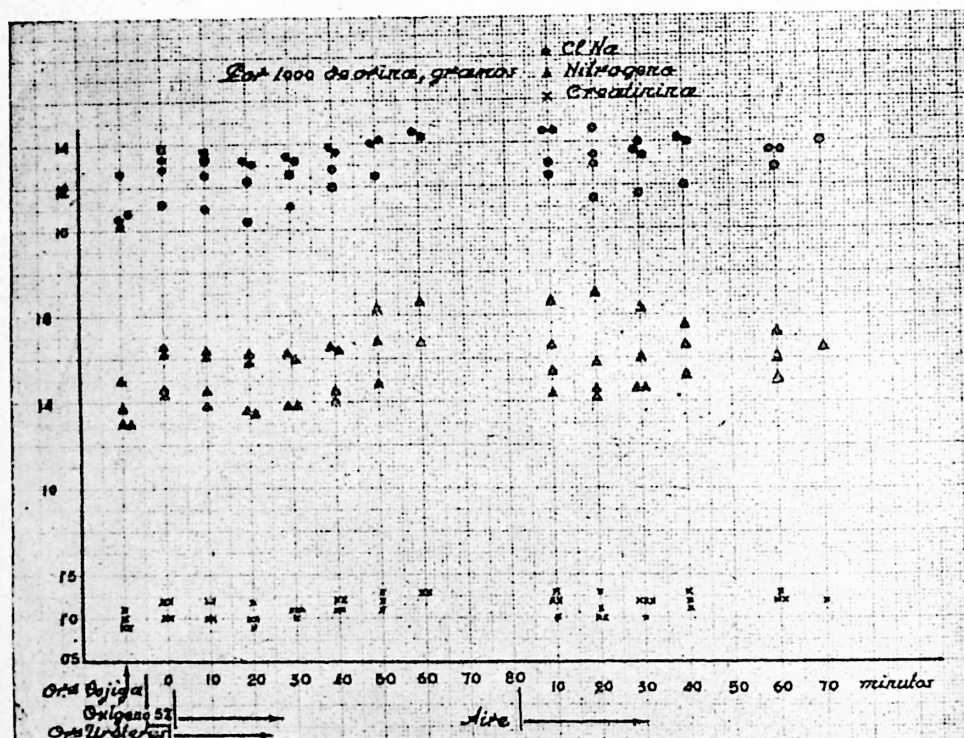


Gráfica 4

Lo mismo que las densidades se comportan las concentraciones de ClNa, N total y creatinina de la orina de los perros de este grupo (gráfica 2 y tabla I). Bajan todas con la anoxia hasta valores en los que se sostienen fijas mientras persiste la anoxia y durante la diuresis postanóxica. Al cesar esta diuresis suben hasta llegar a valores iguales a los iniciales, salvo el N total, cuya concentración final es más baja que en el período normal.

El grupo B está compuesto por los perros 4, 6, 7 y 10. En la gráfica 4 y tabla II se ve que la densidad desciende, si bien, poco, al iniciarse la diuresis anóxica. Al cesar ésta, en lugar de seguir descendiendo como en los perros del grupo anterior, sube durante la oliguria a valores superiores a los del período

normal. Se sostiene alta la densidad al empezar a respirar de nuevo el animal aire, desciende un poco mientras la diuresis postanóxica y llega en la recuperación a cifras análogas — un poco superiores — a las normales.



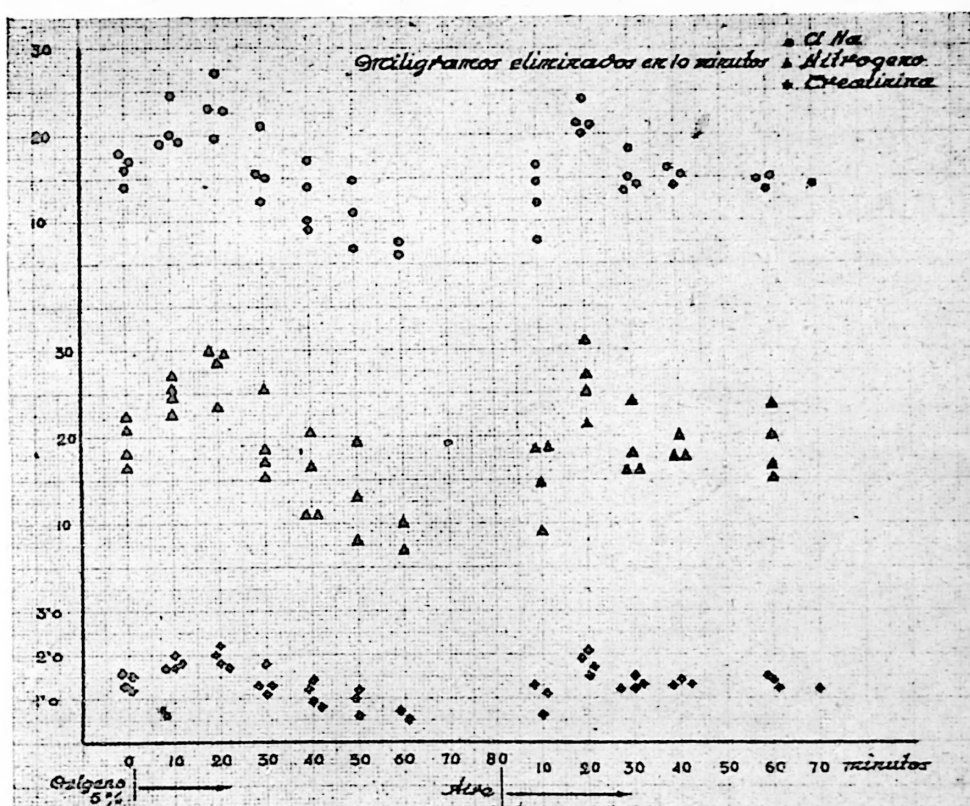
Gráfica 5

Las concentraciones de cloruros, nitrógeno total y creatinina (gráfica 5 tabla II) siguen una marcha paralela a la densidad; no descienden en la oliguria, sino que suben; y se sostienen altas, aunque algo menos, en la diuresis por aire. También son más altas las concentraciones de sólidos en el período de recuperación que en el normal.

Las diferencias entre los dos grupos de perros son manifestas. Los del grupo A, al prolongarse la anoxia, eliminan cantidades decrecientes de orina de concentración fija más baja que la inicial; los del grupo B eliminan también volúmenes decrecientes de una orina de concentración fija, pero esta concentración es superior a la del período normal. En la recuperación, los valores en el grupo A son casi iguales a los del período inicial; en el grupo B son más altos.

Diuresis anóxica

Según acabamos de decir, en *todos* nuestros perros se produce en los primeros momentos de la anoxia un aumento de la cantidad de agua eliminada [diuresis (*)], un aumento de los solutos urinarios [es decir, lo que Wolf propone llamar *diure-*



Gráfica 6

sis (49)], y una disminución de la densidad y concentraciones de esos solutos. Estas alteraciones indican que la eliminación de agua sufre un mayor aumento que la de sólidos disueltos.

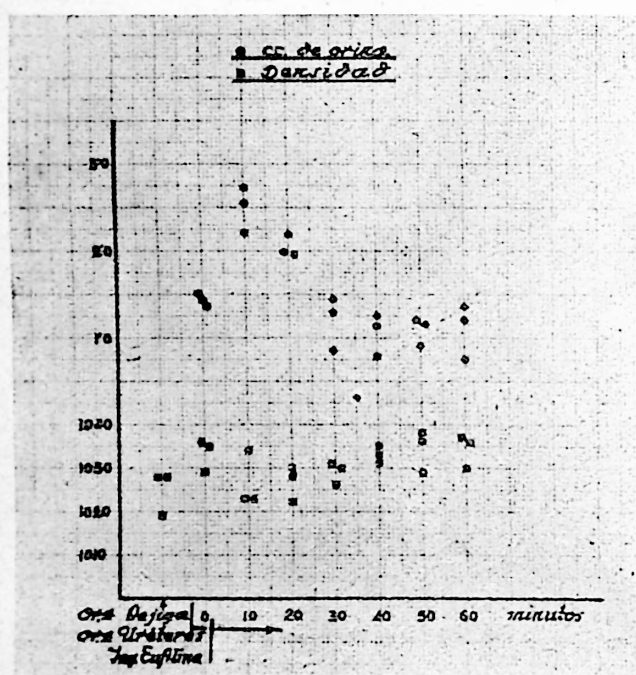
La diuresis se manifiesta ya en *todos* los perros en la orina eliminada en los primeros diez minutos de la anoxia. En cua-

(*) Preferimos usar la palabra «diuresis» para expresar el aumento pasajero de la cantidad de orina, reservando el término «polluria» para los aumentos más persistentes. Diuresis también se emplea como equivalente de secreción de orina, pero el uso al hablar de medicamentos diuréticos hace que aquella palabra deba reservarse para la secreción de orina aumentada.

tro de los perros el máximo de la cantidad de orina se produjo en ese mismo tiempo; en ocho perros en los diez minutos siguientes y en un perro en el período 20-30 minutos.

El aumento de orina acaba en el momento en que llega al máximo en ocho perros; en cuatro dura diez minutos más y sólo en uno se prolongó otros veinte minutos.

Una diuresis puede ser debida al aumento del filtrado glo-



Gráfica 7

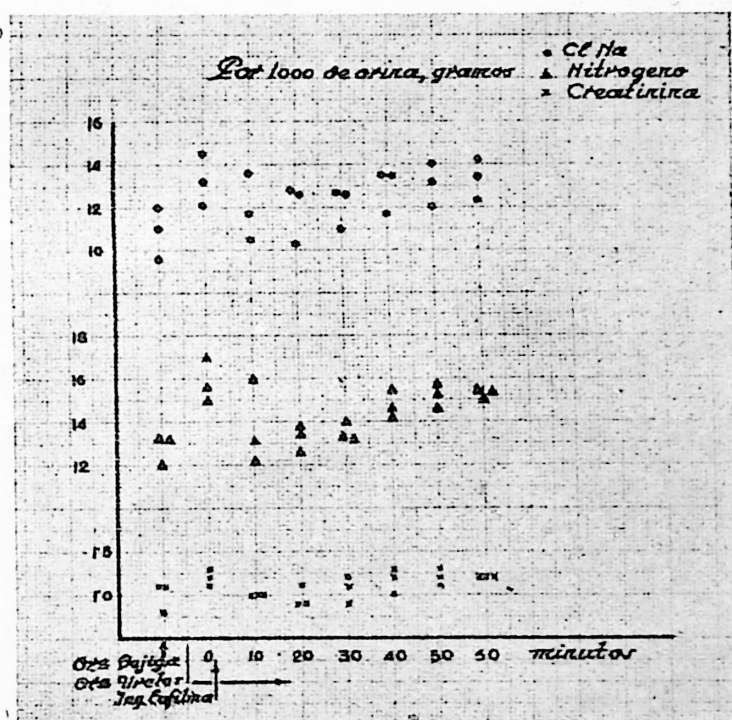
merular, a una disminución de la reabsorción tubular del agua o a una reunión de ambos fenómenos.

Según hemos dicho, calculamos en nuestros experimentos el filtrado glomerular, expresado en cc./min., multiplicando por 100 la creatinina eliminada (mg./min.). En cinco de nuestros perros el filtrado glomerular no varía o la variación es menor de 2 cc./min.; en tres, sufre un aumento de 4 cc./min.; en tres, de 5 a 6 cc.; y en tres, de 9 cc.

Durante la anoxia producida por oxígeno al 10 % hemos encontrado alguna vez — aunque muy rara — valores de filtrado que diferían en 4 cc./min. Como es indudable que este grado de anoxia no alteró en nuestros perros la secreción renal, con-

sideramos como aumentos del nitrado sólo a los aumentos mayores de 4 cc./min.

De nuestros 13 perros, 6 muestran, por tanto, un aumento del filtrado glomerular durante la diuresis anóxica y en 7 la filtración no varía.



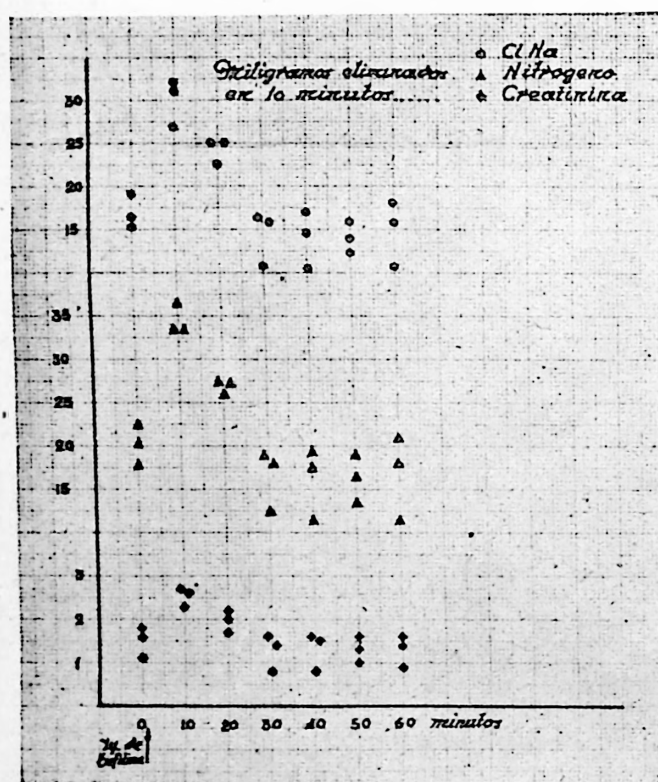
Gráfica 8

Con objeto de ver la diferencia que pueda ocasionar en la diuresis anóxica el que aumente o no el filtrado glomerular, hemos reunido en un grupo, C, aquellos perros en los que la anoxia no altera el filtrado (números 1, 2, 3, 4, 5, 8 y 9) y en otro, D, a los que les aumenta (números 6, 7, 10, 11, 12, 13).

Los valores del período normal son diferentes en los dos grupos (tablas III, IV y V). La cantidad de orina es mayor en el grupo C que en el grupo D, y también son más elevadas en el C la densidad y las concentraciones en ClNa, N total. La reabsorción de agua por 100 del filtrado (concentración de creatinina en la orina) es algo mayor en C, y bastante mayor el filtrado glomerular: 20 cc./min. es el valor medio del grupo C

y 15 y 24 cc. sus variantes extremas ; 14 cc. es el valor medio para el D y 9 y 16 cc. sus valores extremos (*).

La anoxia produce en ambos grupos de perros una diuresis en la que la orina es menos concentrada que la inicial y una diuresis. Pero se da el hecho curioso de que la orina tiene en la



Gráfica 9

diuresis anóxica casi la misma composición en los dos grupos de perros. La anoxia, al aumentar la orina, lo hace en tal forma que borra las diferencias que en los valores normales hay entre los dos grupos

En especial, señalaremos a este respecto que aunque en lo normal el filtrado glomerular es diferente en los dos grupos de

(*) Por lo general, en nuestros experimentos, aquellos perros que eliminan más orina son también los de mayor filtrado glomerular; la cantidad de orina parece, pues, depender principalmente de la magnitud del filtrado. Mas no siempre sucede así, hemos visto, por ejemplo, un perro con 0'158 cc/min de orina y 21 cc/min de filtrado, otro con 0'165 cc. de orina y 23 de filtrado, y otro, en cambio, con 0.213 de orina y 24 de filtrado.

perros, en la diuresis anóxica tiene, prácticamente, un mismo valor en los dos. Los perros que tenían elevado el valor del filtrado, no lo aumentan con la anoxia, y, en cambio, lo aumentan marcadamente los que inicialmente lo tenían bajo.

La reabsorción de agua por 100 de filtrado disminuye en el grupo C; ello se debe a que la eliminación de orina aumenta más en estos perros, a pesar de no variar el filtrado glomerular. La disminución es mayor en C que en D, pero también disminuye en este grupo.

La diuresis que en este período de anoxia se observa tiene fácil explicación en los casos de aumento del filtrado. Si éste no varía, ello implica una disminución en la reabsorción de los sólidos.

Diuresis eufilínica

Hemos creído de interés el comparar la diuresis anóxica con otra diuresis, la eufilínica, que en el perro es también de corta duración y poco intensa.

Para ello inyectamos eufilina intravenosamente a tres perros (0.5 a 0.75 cc. por kilo de peso). Cesada la diuresis que se producía, hacíamos respirar a los animales, en la forma acostumbrada, oxígeno al 5 %. En las gráficas 7, 8 y 9 y en la tabla V reproducimos los datos obtenidos.

La eufilina aumenta inmediatamente la cantidad de orina, que se duplica. Llega el máximo en los diez minutos, dura la diuresis diez o veinte minutos más y alcanza pronto valores más bajos que los iniciales, en los que se sostiene.

La densidad y las concentraciones de ClNa y N total bajan con la diuresis y al disminuir la eliminación de orina ascienden a los valores iniciales.

La concentración de creatinina, que nos mide la reabsorción de agua por 100 de filtrado (*), disminuye con la diuresis para volver luego a los valores iniciales.

La eliminación de creatinina, que nos mide el filtrado glomerular, y las ClNa y N total aumentan con la diuresis y bajan luego, al cesar ésta, a cifras inferiores a las iniciales.

La orina después de la diuresis eufilínica se elimina, como vemos, en menor cantidad, pero con concentración igual a la inicial. La disminución de cantidad se debe sólo al descenso del filtrado; la reabsorción de agua por 100 de éste es la misma.

Comparando ahora esta diuresis eufilínica con la anóxica,

(*) La eufilina no alteró, en nuestros experimentos, el contenido en creatinina de la sangre. Son aplicables, pues, aquí las consideraciones que más arriba hicimos acerca del cálculo de la reabsorción de agua y del filtrado glomerular.

que produjimos inmediatamente en los mismos perros, encontramos que ambas tienen su máximo a unos diez minutos de iniciadas y tienen la misma duración, pero la cantidad de orina eliminada es mayor en la diuresis eufilínica (0.252 cc./min.) que en la anóxica (0.189 cc.).

La orina es menos concentrada en la diuresis eufilínica. El filtrado glomerular es mayor en la eufilínica y la reabsorción de agua por 100 de filtrado ligeramente menor.

Oliguria y anuria anóxicas

Cuando la anoxia se prolonga, la cantidad de orina al principio aumentada disminuye progresivamente hasta llegarse a suprimir por completo la secreción. La supresión es reversible; al dejar respirar de nuevo aire al animal, la orina vuelve a eliminarse en forma normal.

Todos nuestros perros sufrieron anuria cuando pudo prolongarse la anoxia el tiempo necesario. En cuatro perros apareció anuria a los cincuenta minutos de anoxia, en tres a los sesenta minutos, en tres a los setenta y en uno a los ochenta. En los perros 10 y 13 hubo que suspender la anoxia antes de que sobreviniese la anuria por presentarse graves fenómenos de insuficiencia respiratoria.

En las gráficas 1 a 6 y en las tablas I, II, III, IV y V pueden verse los detalles referentes a este período de la anoxia.

Según vimos más arriba, en los perros del grupo A la orina en la oliguria anóxica disminuye su densidad y concentraciones hasta alcanzar valores fijos, que son inferiores a los de la orina inicial. Los perros del grupo B aumentan en ese período la densidad y concentraciones hasta llegar también a cifras fijas, pero superiores a las del período normal.

La reabsorción de agua por 100 de filtrado, medida por la concentración de creatinina, llega en todos los perros a adquirir un valor constante cuando la anoxia se prolonga; la reabsorción de agua permanece invariable. Como, a pesar de ello, la orina sigue disminuyendo, esto se debería solamente a una disminución del filtrado glomerular.

En todos nuestros perros se ha demostrado ese descenso del filtrado (gráficas 3 y 6). El valor medio de los momentos anteriores a la anuria fué 5-6 cc./min.

Diuresis postanóxica

Cuando en nuestros experimentos hacíamos cesar la anoxia, permitiendo que el animal respirase aire normal, la secreción urinaria se restablecía rápidamente.

En 11 perros la cantidad de orina por minuto alcanzó su máximo a los veinte minutos de respirar aire de nuevo, en otro perro llegó al máximo en treinta minutos y en otro en diez. En 11 de los perros la cifra máxima fué superior al volumen de la orina en el período inicial; en los otros dos, el máximo llegó sólo a igualar el valor inicial.

El aumento de orina dura poco; en 10 de los perros, a los diez minutos de alcanzado el valor máximo, el volumen de orina era ya inferior al volumen inicial. Sólo en los tres restantes la diuresis duró un poco más, de diez a treinta minutos después del máximo.

La cantidad de orina (valor medio) en la diuresis postanóxica es, prácticamente, igual a la de la diuresis anóxica, y eso lo mismo en los perros del grupo A que en los del B. El valor medio del filtrado glomerular es también igual en estas dos diuresis.

En la diuresis postanóxica los perros del grupo A (tabla I) segregan una orina de la misma densidad y las mismas concentraciones de ClNa y nitrógeno que la emitida en la oliguria anóxica, y posee, por tanto, una densidad y concentraciones marcadamente *inferiores* a las de la diuresis anóxica. La concentración de creatinina es la misma.

En cambio, los perros del grupo B (tabla II) tienen en este período una orina cuya densidad y concentraciones de ClNa y N son manifiestamente *superiores* a las de la orina segregada durante la diuresis anóxica. La concentración de creatinina es casi igual.

Creemos interesante comparar los valores medios correspondientes a la diuresis postanóxica con los de la diuresis eufilínica en los perros 11, 12 y 13 (tabla V). Como se trata de perros del grupo A, la densidad y concentraciones de ClNa y N total en la diuresis postanóxica son inferiores a los valores correspondientes de la diuresis anóxica. Pero lo curioso es que la orina de la diuresis postanóxica es casi idéntica a la de la diuresis eufilínica en los mismos perros. La única diferencia está en la cantidad de orina y en el filtrado glomerular, los cuales en la eufilínica alcanzan valores superiores a los de la postanóxica. La orina, en cambio, tiene la misma concentración en las dos diuresis.

Recuperación

En nuestros experimentos hemos estudiado la secreción urinaria hasta 60-70 minutos después de que el animal volvía a respirar de nuevo aire.

Una vez que cesa la corta diuresis postanóxica, la cantidad

de orina se fija en una determinada cifra, en la que se sostiene mientras la observación dura. Este valor es inferior al inicial, tanto en los perros del grupo A como en los del B (tablas I y II).

En el grupo A las concentraciones y densidades de la orina en este período de recuperación son iguales a las del período normal (tabla I), a excepción de la del N, algo mayor en el normal. En el grupo B las concentraciones y densidades son superiores a las del período normal.

Acción de la anoxia sobre la sangre

En todos nuestros experimentos hemos analizado el contenido de la sangre en nitrógeno no proteínico, creatinina y cloruros. Hacíamos los análisis de la sangre tomada antes de la anestesia, durante la anestesia sin anoxia, en la anoxia extrema y una hora después de cesada ésta.

En ningún experimento observamos variación ninguna de la composición de la sangre. Una anoxia tan intensa como la provocada por nosotros y de tan larga duración no origina retención en la sangre ni de nitrógeno total, ni de creatinina ni de cloruros, a pesar de llegar a producir anuria. Claro está que en nuestros experimentos la anuria era corregida rápidamente por la respiración de aire.

Discusión

Nuestros experimentos demuestran claramente que la anoxia intensa produce en el perro normal anestesiado, primeramente un aumento de la cantidad de orina, y sólo cuando su acción se prolonga origina oliguria, que es seguida de anuria. Una renovada respiración de aire trae consigo el restablecimiento gradual de la secreción urinaria, dando lugar a una nueva y pasajera diuresis, que se continúa con una secreción de orina algo inferior a la inicial.

La anoxia obra en sus comienzos produciendo una disminución de la reabsorción tubular de agua. En unos perros es éste el único mecanismo de la diuresis anóxica; en otros, el déficit de oxígeno produce, además, un aumento de la filtración glomerular.

En la oliguria que también produce la anoxia en todos los perros al prolongarse, hemos observado en todos ellos una disminución del filtrado glomerular, y, además, una alteración de la reabsorción tubular, que en unos casos consiste en un aumento y en otros en una disminución.

Al respirar aire de nuevo, el filtrado glomerular aumenta hasta valores superiores a los iniciales en unos perros y en otros no, y la reabsorción de agua aumenta algo en unos y sigue disminuída en otros. Luego baja el filtrado glomerular y sube la reabsorción.

Los resultados de otros autores, que al principio reseñamos, son bien diferentes de estos nuestros. En los animales sin anestesia observan diuresis y otras oliguria.

Es Van Liere el que ha querido explicar la razón de por qué la anoxia es capaz de producir trastornos diferentes de la secreción de orina en el animal anestesiado. La razón estribaría en el grado de intensidad de la anoxia; la diuresis se produce en los grados menos intensos de anoxia y la oliguria se debería a las anoxias más fuertes. ¿Pero cómo explicar entonces la oliguria que obtiene a veces con esas mismas anoxias poco intensas? Y ¿cómo comprender que anoxias intensas produzcan en sus perros, aunque con poca frecuencia, diuresis?

Es la duración de la anoxia la que en nuestros experimentos se revela como capital para que se produzca uno u otro trastorno.

Otro hecho con el que pugnan nuestros experimentos es el que Van Liere halle el máximo de frecuencia de poliurias, y dentro de éstas las más intensas, cuando los perros respiran una mezcla con oxígeno al nueve por ciento. Y nosotros no observamos alteración alguna en la secreción de orina con oxígeno al diez por ciento.

Nosotros hemos tenido especial cuidado en que la respiración por la cánula traqueal, que es la empleada también por Van Liere en sus experimentos, se hiciese con el mínimo de resistencias en el sistema de válvulas usadas.

Basta con que estas resistencias sean un poco mayores para que los efectos de una determinada mezcla de oxígeno sean equivalentes a los de otra de menor contenido de oxígeno, como hemos podido comprobar.

Acaso puede ser ésta una explicación de la diferencia entre nuestros resultados y los de Van Liere y colaboradores y otros autores.

Las diferencias que notamos entre nuestros resultados obtenidos en el animal anestesiado y los hallados por diversos autores en el animal normal, nos plantean el problema de cuál haya sido la influencia que en nuestros experimentos ha podido tener la anestesia.

Los anestésicos barbitúricos — nosotros hemos empleado el somnilefa — no ejercerían acción sobre la secreción normal de orina sino a dosis tóxicas.

Hamlin y Gregersen (20), estudiando el nembutal administrado por vía intraperitoneal, niegan que produzca alteraciones

renales si las dosis anestésicas no son excesivas. Señalan, no obstante, que los primeros efectos tóxicos del fármaco antes que por la disminución de la presión arterial, se revelan por la aparición de una oliguria grave acompañada de una disminución del gasto plasmático renal y del filtrado glomerular.

Selkurt (33), con este mismo anestésico, halla disminuído el gasto plasmático renal, mas no el filtrado glomerular, en el perro sometido a una anestesia quirúrgica ligera, pero prolongada. ¡Lo de ligero, con todo, no es fácil de fijar en anestesia! Y con el pentotal hallan Maloney y sus colaboradores que la filtración glomerular es función de la producción de la anestesia. Cuanto más intensa, está más bajo el filtrado glomerular (26).

En la diuresis del agua, pero en cierto grado también en otras diuresis, los barbitúricos tienen una marcada acción anti-diurética. Se ha observado especialmente esta acción en la anestesia por nembutal sódico, pentotal sódico, luminal, etcétera (49).

No es posible, pues, negar en nuestros resultados una posible influencia de la anestesia. Mas no ha debido ser muy grande; de otro modo, no creemos que hubiera podido observarse esa alternancia de períodos de diuresis y de oliguria que hemos hallado.

Es posible que la oliguria que la anoxia produce sea favorecida por la anestesia y que a ello se deba el que no se observe en los animales no anestesiados. Pero esto no deja de ser una conjetura (*).

Pudiera pensarse también que la oliguria y anuria que observamos en el animal anestesiado fueran producidas por la anoxia, pero de una manera indirecta. La anoxia en casos graves originaría un colapso y la oliguria y anuria no serían más que manifestaciones de éste. En el animal sin anestesiar no se llegaría a ese colapso.

En ninguno de nuestros experimentos hemos observado, sin embargo, alteraciones circulatorias importantes. Y aun, como ya hemos dicho, sólo en dos perros de los trece que hemos estudiado a este respecto, vimos fenómenos de insuficiencia respiratoria. Unicamente en éstos tuvimos que hacer la anoxia por tal motivo; en los otros la interrumpíamos voluntariamente en cuanto se producía la anuria.

Podría, con todo, decirse que, no habiendo medido la presión arterial, no podemos excluir la posibilidad de que se hubiera producido una hipotensión como consecuencia de la anoxia.

(*) No queremos dejar de consignar que los barbitúricos son, con todo, en nuestra opinión, los mejores anestésicos para estudiar la secreción renal, si se exceptúa acaso la cloralosa, de la que no disponíamos. El éter, por ejemplo, produce, con gran frecuencia, efectos muy diversos sobre la función renal.

La larga experiencia de nuestro Instituto a este respecto nos permite afirmar, según creemos, que no hubo hipotensión. Efectivamente, trabajos de Rubio y Corral Saleta aun no publicados demuestran en más de treinta perros, sometidos cada uno de ellos a la respiración prolongada de mezclas de oxígeno al diez, ocho y seis por ciento, que la anoxia en el animal intacto nunca produce hipotensión arterial. Sólo en uno de los perros se observó hipertensión; en los restantes la presión no sufrió alteración alguna.

En cambio, esos trabajos demuestran que en los perros con senos carotídeos denervados, la anoxia con oxígeno al diez por ciento produce hipertensión y la de oxígeno al seis u ocho por ciento produce colapso. Resultados que en líneas generales coinciden con hallazgos anteriores de von Euler y Liljestrand. En gatos con senos denervados que respiran oxígeno al cinco-ocho por ciento, observan colapso, y, en cambio, en el perro en iguales condiciones, hipertensión (43).

De todos modos, aunque hubiéramos registrado alteraciones de la presión sanguínea general, nada podríamos haber inducido acerca de posibles variaciones del gasto plasmático renal.

Como es sabido, éste es independiente de aquélla (29, 30 y 31) acaso por la sencilla razón de que los vasos renales son controlados autonómicamente (35).

Recientemente Franklin y sus colaboradores (19) apoyan con sus estudios esta conclusión. Una intensa anoxia e hipercapnia origina en el conejo una disminución de la cantidad de orina, que va acompañada de una marcada desviación de la sangre cortical renal, que seguiría entonces principalmente la vía medular de Trueta. Pero — aparte de que ni en el perro, ni en el hombre, se ha logrado demostrar la existencia de «shunt» circulatorio a través de conductos sanguíneos yuxtamedulares — Franklin y sus colaboradores demuestran que los cambios circulatorios renales por ellos observados en el conejo, son independientes de la presión sanguínea general.

Una reducción de esta presión en el perro hasta por debajo de noventa mm. de mercurio, no varía ni el gasto plasmático renal ni la filtración glomerular. Es verosímil que la disminución de la presión esté contrarrestada por una dilatación de las arteriolas glomerulares aferentes (32).

La acción oligúrica de la anoxia en nuestros perros ha de haberse producido, pues, directamente sobre el riñón. Como no hemos estudiado en nuestros experimentos la cuantía del gasto sanguíneo renal, nada podemos saber acerca de si la anoxia habrá obrado sobre los vasos arteriulares glomerulares, o directamente sobre el glomérulo, alterando su poder de filtración.

Que la anoxia produce realmente una disminución del gasto sanguíneo renal, ha sido hallado por Krienberg y Prokop y Schiffer (22). Miden el gasto con un *Stromuhr* y respirando mezclas con seis-siete por ciento de oxígeno ven reducirse aquél. Si añaden a la mezcla un tres por ciento de CO₂, el gasto aumenta de nuevo. Y de ello inducen que no es la anoxia, sino una hipocapnia la que origina el descenso del gasto.

Queda, con todo, en pie el problema de saber si las variaciones del filtrado glomerular son sólo debidas a las alteraciones del gasto sanguíneo renal, pues son muchos los trabajos que demuestran que éstas no van acompañadas necesariamente de una variación paralela de la filtración.

Inyectando al animal plasma sanguíneo, se observa un aumento del gasto plasmático renal, y la filtración o no varía o sólo sufre un ligero aumento. La llamada fracción de filtración (*) disminuye acaso por una dilatación compensadora de las arteriolas glomerulares eferentes (27).

Tampoco hay gran paralelismo entre la cantidad de orina eliminada y gasto plasmático renal al disminuir éste. Así lo demostraron Barcroft y Brodie (4) y más tarde confirmaron Van Slyke y sus colaboradores (41) y Walker y los suyos (44). Una contracción de las arteriolas eferentes del glomérulo podría compensar la dilatación de las aferentes; que es a la que se debe el aumento del gasto sanguíneo del riñón.

Sólo en casos de hemorragias extremas, en los que Van Slyke (40) halló disminuciones muy grandes del gasto plasmático, van éstas acompañadas de una baja de la cantidad de orina.

Modernos estudios sobre el consumo de oxígeno por los riñones en el hombre, nos permiten examinar esta cuestión desde otro punto de vista.

Por el cateterismo de las venas renales se mide el consumo de oxígeno, y, comparados los valores así obtenidos con los del gasto plasmático renal hallados en los mismos sujetos, han visto Cargill y Hickam (11 y 12) que el consumo de oxígeno disminuye proporcionalmente al gasto plasmático en diversas enfermedades (hipertensión esencial, nefrosclerosis, nefritis crónica).

Nada a primera vista más natural que pensar que la anoxia obrara disminuyendo el gasto plasmático, y que esta disminución origina un menor consumo de oxígeno.

Sin embargo, en estos casos el filtrado glomerular era también menor que el normal. Podría, pues, ser la filtración más baja lo que origine el menor consumo. Cargill y Hickam hallan,

(*) La fracción de filtración es:
$$\frac{\text{Filtrado glomerular}}{\text{Gasto plasmático}}$$

en apoyo de esto, que el menor consumo de oxígeno (7.3 cc./mm.) correspondió también al enfermo con el mínimo de filtrado glomerular.

No queremos dejar de señalar el curioso hecho siguiente, observado por estos autores, y también en circunstancias análogas por Bradley y Halperin (8). Cuando el riñón recibe menos oxígeno al estar disminuido su gasto plasmático, no varía la cuantía del oxígeno que extrae de la sangre arterial. Es decir, que, a diferencia de lo que en la mayoría de los demás órganos sucede, el riñón no consume oxígeno con arreglo a las necesidades de su trabajo, sino en proporción al oxígeno que le llega por la sangre. ¡No tiene, pues, una necesidad de oxígeno demasiado urgente!

Respecto a la posibilidad de que la anoxia obre directamente sobre el glomérulo, aumentando en los primeros momentos su permeabilidad y disminuyéndola más tarde, nada podemos decir.

Ningún dato experimental conocemos que pueda aducirse como análogo.

Pero el hecho del sucesivo aumento y disminución del filtrado por la anoxia, creemos queda demostrado con nuestros experimentos, aunque sea difícil su interpretación.

El otro trastorno demostrado por nuestros experimentos es la disminución de la reabsorción tubular del agua por ciento de filtrado.

La anoxia produce o no al empezar a actuar un aumento de filtrado, pero siempre produce una disminución de la reabsorción del agua. Parece como si lo más sensible del riñón, a la falta de oxígeno, fuese la función tubular del agua.

Cuando la anoxia prolonga su acción, creemos que continúa la alteración tubular. Entonces, el glomérulo, a pesar de su mayor resistencia a la anoxia, termina por disminuir su función de filtración.

El menor filtrado lentificará la corriente del líquido tubular y ello ha de favorecer la reabsorción (*). Si la alteración tubular no es muy grande, pudiera la lentificación compensar sus efectos y hasta sobrepujarlos. Sería entonces el caso de aquellos de nuestros perros en los que se ve aumentar la densidad y concentraciones de la orina al disminuir el filtrado, y en los que hemos hallado una mejoría de la reabsorción.

Si la alteración tubular es grande, la reabsorción sigue disminuyendo y la densidad y concentraciones siguen bajas, como sucede en otros de nuestros perros.

(*) Esto no es una hipótesis gratuita nuestra. La conocida hipótesis de Wesson y sus colaboradores (42) que admite para el agua y para el sodio una reabsorción tubular distal máxima (T_{dmH_2O} , T_{dmNa}) hace pensar que si hay poco filtrado se reabsorberán más por ciento que filtrado que si hay mucho.

Difícil de explicar es el hecho, sobre el que hemos llamado ya la atención, de que en los últimos períodos de la oliguria y los primeros de la respiración con aire se elimina orina en mayor o menor cantidad, pero siempre con una misma concentración. La reabsorción por ciento de filtrado no varía y esto independientemente de que esta reabsorción sea relativamente alta y produzca orina concentrada o de que sea baja y la orina diluída.

Parece como si la anoxia alterara los túbulos en cada caso sólo hasta un cierto límite revelable por un cierto grado de reabsorción determinado y fijo. El riñón elimina más o menos cantidad de un líquido de concentración fija.

Chesley (14) había visto algo análogo en el hombre. Haciendo que éste — por privación de agua — disminuya la cantidad de orina eliminada hasta por debajo de unos 0.35-0.55 cc./min., ve que entonces la cantidad de orina varía paralelamente al filtrado glomerular (medido por la depuración de creatinina endógena, como hacemos nosotros).

La urea, creatinina, nitrógeno total, fósforo inorgánico y total de sólidos no nitrogenados, se concentran al máximo y no aumenta esta concentración aunque disminuya ulteriormente el volumen. Parece, dice, que en estos casos se reabsorbe por los túbulos agua en una cantidad constante, acaso máxima.

Nosotros creemos más bien que debería pensarse que se reabsorbe una cantidad de agua constante por ciento de filtrado. Esta es la única manera, en efecto, de que la concentración no varíe, a pesar de hacerlo el filtrado.

Resultados análogos a los de Chesley obtiene también en el hombre Mc. Cance (23).

La diferencia con lo que nosotros observamos está en que la anoxia hace que ese máximo de concentración tenga distinta intensidad en los diversos perros.

Al ir cesando el déficit de oxígeno por la nueva respiración de aire primero se recuperaría la filtración del glomérulo, función que es la que más parece resistir a la falta de oxígeno, y luego se produciría en algunos perros ese aumento del filtrado glomerular análogo a aquel un poco enigmático que origina la anoxia al comenzar su acción.

Los túbulos renales, los más exigentes en oxígeno, serían los últimos que recuperarían su función y con ello aumenta la reabsorción de agua y se concentra la orina.

Resumen

Hemos estudiado en trece perros anestesiados con somnilefa la acción de la anoxia anóxica sobre la secreción urinaria. Para ello dejábamos respirar espontáneamente al animal mezclas de oxígeno al 5 y 10 % en nitrógeno. La orina se recogía por cateterismo ureteral previa una laparotomía.

En la orina hemos determinado la cantidad eliminada, la densidad, las concentraciones de cloruros, nitrógeno total y creatinina, y hemos investigado la presencia de albúmina y la de elementos anormales en el sedimento urinario.

En la sangre se han estudiado las concentraciones de cloruros, nitrógeno no proteínico y creatinina.

En nuestros experimentos se demuestra que la anoxia con oxígeno al 10 % no altera la secreción renal. El oxígeno al 5 % produce en todos nuestros perros diuresis. Al prolongarse la anoxia, cesa la diuresis y es seguida de oliguria y anuria, también en todos ellos. Al respirar aire otra vez se produce una nueva diuresis, seguida de la eliminación de orina en cantidad algo menor que la emitida antes de la anoxia.

La *diuresis anóxica* va acompañada en todos los perros de una disminución de la reabsorción de agua por ciento de filtrado; y en un grupo de ellos, de un aumento del filtrado glomerular. En otro de los perros el filtrado no varía en esta diuresis.

La *oliguria* que produce la prolongación de la anoxia va acompañada en todos los perros de una disminución gradual del filtrado glomerular. En algunos animales la reabsorción de agua sigue disminuyendo. En otros, esta reabsorción aumenta.

En algunos de los perros la densidad y concentración de la orina bajan en la oliguria hasta un determinado valor, que sostienen durante toda la anoxia a pesar de que la cantidad de orina siga disminuyendo. En otros, la densidad y concentraciones, después de haber disminuído, aumentan con la ulterior disminución de orina hasta determinado valor, en el que se sostienen mientras dura la anoxia.

En la *diuresis por aire* la reabsorción de agua está disminuída en unos perros y normalizada en otros. En la mayoría de ellos hay un filtrado glomerular superior al inicial.

La orina en el *período de recuperación* se elimina en cantidad algo menor, pero con concentraciones y densidad análogas a las iniciales.

Parece resultar de nuestras observaciones que la anoxia que se origina por respirar una mezcla de oxígeno al 5 % obra, en el perro anestesiado, disminuyendo primeramente la función de los túbulos renales (desciende la reabsorción de agua), que se revelan con ello como los más necesitados de oxígeno para su función. A la vez, en algunos perros el déficit de oxígeno obra estimulando a los glomérulos (aumentan la filtración) bien directamente o aumentando, acaso, el gasto sanguíneo del riñón.

La baja de reabsorción del agua y el aumento del filtrado, cuando lo hay, origina la llamada por nosotros «diuresis anóxica».

Prolongada la anoxia, la función filtrante del glomérulo se hace insuficiente y la filtración disminuye. En unos perros la reabsorción de agua disminuye también y en otros aumenta.

La respiración de aire devuelve al glomérulo su función: aumenta el filtrado. Y, más tarde, recuperan los túbulos la suya y con ello aumenta la reabsorción de agua. A veces, el glomérulo resulta excitado por las pequeñas disminuciones del aporte de oxígeno que persisten todavía al ir a normalizarse por completo éste. La excitación se traduce por un aumento del filtrado.

Más tarde, la secreción se normaliza, pero en unos casos se segrega una orina menos concentrada y en menor cantidad que la producida antes de la anoxia y en otros una orina más concentrada pero también en cantidad menor.

En nuestros experimentos no se ha producido albuminuria. Tampoco hemos observado en el sedimento urinario la presencia de cilindros o células anormales.

No se han alterado por la anoxia en nuestros perros las concentraciones de cloruros, nitrógeno no proteínico y creatinina de la sangre.

Summary

The urinary secretion has been studied in 13 dogs anaesthetized with «Somnilefa» and submitted to spontaneous respiration of different mixtures of oxygen (at 5 or 10 %) and N. The urine was collected through ureteral catheters, placed after previous laparotomy. In the urine were determined the volume, density and concentration of chlorides, of total N and of Creatinine, as well as the presence of albumine and abnormal elements in the sediments. Concentration of Chlorides, of non-protein N and of Creatinine were also investigated in the blood.

The anoxia provoked by respiration of oxygen at 10 % does not alter the renal function. When oxygen at 5 % is employed, the elimination of urine is at first increased, but with prolonged anoxia, it diminishes or ceases. The breathing of normal air newly increases urine elimination, which afterwards becomes stationary at an inferior level to the initial one.

During anoxic diuresis tubular reabsorption of water decreases in all animals, the glomerular filtration being increased in a number of them and remaining constant in others.

Oliguria provoked by prolonged anoxia coincides in all animals with a gradual decrease of glomerular filtration. In some of the animals, water reabsorption diminishes whilst in others it augments. The density and concentration of urine diminishes in some of the dogs only at the beginning of the oliguric stage of anoxia.

During diuresis by rebreathing normal air, the glomerular filtration is increased in most of the dogs, whilst water reabsorption remains diminished in some dogs and amounts to normal in others. The volume of urine is somewhat inferior, but concentration and density are like the initial ones.

According to these results it seems that anoxia at first diminishes tubular reabsorption of water and in some animals it may even increase glomerular filtration, both effects causing «anoxic diuresis» which ceases when anoxia is more prolonged. The meaning of the different changes during rebreathing of normal air after the periods of anoxia is also discussed.

No alteration was observed in the concentrations of chlorides, non-proteinic N and creatinine in the blood. Neither were albuminuria, cylinders or abnormal cells in the urine observed.

Bibliografía

- (1) AAS, K. y BLEGEN, E. : *Lancet*; **256**, 999, 1949
- (2) ALVING, A. S. y COLAB. : Studies of renal function. *CAM Report*; **16**, 135, 1943.

- (3) ARMSTRONG : *Aviation Medicine*, Baltimore ; 284, 1939.
 - (4) BARCROFT y BRODIE : *Journ. of Physiol.*; **33**, 52, 1905.
 - (5) BARKER y COLAB. : *Fed. Proc.*; **9**, 8, 1950.
 - (6) BENEDICT, S. R. : *J. Biol. Chem.*; **82**, 1, 1929.
 - (7) BERGER, GALDSTON y HORWITZ : *Journ. Clin. Invest.*; **28**, 648, 1949 ;
ibid. ; **28**, 783, 1949.
 - (8) BRADLEY y HALPERING : *Journ. Clin. Invest.*; **27**, 635, 1948.
 - (9) BURRILL, FREEMAN e IVY : *J. Biol. Chem.*; **157**, 297, 1945.
 - (10) CALDWELL, ROLF y WHITE : *J. appl. Physiol.*; **1**, 597, 1949.
 - (11) CARGILL y HICKAM : *J. Clin. Inv.*; **27**, 528, 1948.
 - (12) CARGILL y HICKAM : *J. Clin. Inv.*; **28**, 526, 1949.
 - (13) COLLINGS, SWANN y COLAB. : *Science*; **96**, 588, 1942 ; *Fed. Proc.*; **2**,
7, 1943.
 - (14) CHESLEY : *J. Clin. Inv.*; **17**, 591, 1938.
 - (15) DUMÍNGUEZ, R. y SALCES, A. : *R. esp. Fisiol.*; **10**, 261, 1954.
 - (16) ELKINTOM y COLAB. : *Fed. Proc.*; **9**, 37, 1950.
 - (17) FOLIN, O. y DOISY, R. A. : *J. Biol. Chem.*; **38**, 394, 1917.
 - (18) FOLIN, O. y WU, H. : *J. Biol. Chem.*; **28**, 81, 1919.
 - (19) FRANKLYN y COLAB. : *Journ. of Physiol.*; **112**, 195.
 - (20) HAMLIN y GREGERSEN : *Amer. J. Physiol.*; **125**, 713, 1939.
 - (21) KINDRED : *Amer. J. Physiol.*; **140**, 387, 1943.
 - (22) KRIEMBERG, PROKOP y SCHIFFER : *Pflugers Arch.*; **161**, 307, 1950.
 - (23) MC. CANCE : *J. Physiol.*; **104**, 196, 1945.
 - (24) MC. DONALD, R. K. y KELLEY, V. C. : *Amer. J. Physiol.*; **154**, 193, 1948.
 - (25) MC. FARLAND y EDWARDS : *Journ. Aviat. Med.*; **8**, 3, 1937.
 - (26) MALONEY y COLAB. : *Fed. Proc.*; **9**, 299, 1950.
 - (27) MICHIE y COLAB. : *Fed. Proc.*; **8**, 110, 1949.
 - (28) NEGRÍN : *Bol. Soc. esp. de Biol.*; **9**, 60, 1919.
 - (29) PHILLIPS, VAN SLYKE y COLAB. : *Amer. J. Physiol.*; **145**, 314, 1936.
 - (30) SCHROEDER y STEELE : *Journ. Exp. Med.*; **72**, 707, 1940.
 - (31) SELKURT : *Amer. J. Physiol.*; **145**, 376, 1946 y **145**, 699, 1946.
 - (32) SELKURT y COLAB. : *Amer. J. Physiol.*; **159**, 369, 1949.
 - (33) SELKURT y GLAUSER : *Fed. Proc.*; **9**, 115, 1950.
 - (34) SILVETTE : *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*; **51**, 199, 1942 ; *Amer. J. Physiol.*; **140**, 374, 1943 ; *Fed. Proc.*; **3**, 42, 1944.
 - (35) SMITH y COLAB. : *Journ. Clin. Inv.*; **18**, 319, 1939.
 - (36) STIKNEY, NORTHUP y VAN LIERE : *Amer. J. Physiol.*; **147**, 616, 1946.
 - (37) SWAN y COLLINGS : *J. Aviat. Fed.*; **14**, 114, 1943.
 - (38) TOTH : *Amer. J. Physiol.*; **119**, 27, 1937.
 - (39) VAN LIERE y COLAB. : *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*; **33**, 479, 1935.
 - (40) VAN SLYKE : *Amer. Int. Med.*; **28**, 701, 1948.
 - (41) VAN SLYKE y COLAB. : *Amer. J. Physiol.*; **109**, 336, 1934.
 - (42) VAN SLYKE, HILLER y MILLER : *Amer. J. Physiol.*; **118**, 611, 1935.
 - (43) VON EULER y LILJESTRAND : *Skand. Arch. Physiol.*; **74**, 101, 1936.
 - (44) WALKER y COLAB. : *Amer. J. Physiol.*; **118**, 95, 1937.
-

- (45) WESSON y ANSLOW : *Amer. J. Physiol.*; **153**, 465, 1948.
- (46) WESSON y SMITH : *Bull. N. York. Akad.*; **24**, 586, 1948.
- (47) WHITEHORN, J. C. : *J. Biol. Chem.*; **45**, 449, 1921.
- (48) WILSON y HARRISON : *J. Clin. Inv.*; **29**, 251, 1950.
- (49) WOLF : *Urin function of the kidney*, Nueva York ; 252, 1950.