

APUNTES SOBRE LA HISTORIA DE LA NEFROLOGÍA EN LOS ULTIMOS 50 AÑOS

César Torres Zamudio

Trabajo de Incorporación como Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina:

Sesión del : 4 de diciembre de 1998
Presidente : AN Dr. Germán Garrido Klinge
Presentado por : AN Dr. Enrique Fernández Enriquez

La Nefrología es una de las especialidades que como otras, se ha desarrollado rápidamente en las últimas 5 décadas. He sido testigo de la producción de conocimientos, que sobre todo en la primera etapa, resultaron decisivos para aceptar como válidos muchos conceptos sobre morfología, fisiología y patología renales y que se mantienen vigentes hasta la actualidad. En los últimos años los adelantos se han producido en otras áreas, sobre todo en el de hormonas donde el desarrollo puede ser calificado de espectacular, gracias al aporte de la biología molecular. En esta presentación, que es una visión muy personal, mencionaré en forma breve los avances que me tocó vivir y que más impactaron en mi formación como nefrólogo. Antes de entrar en el tema y como testimonio de lo que acabo de mencionar presento algunos datos interesantes:

La Sociedad Internacional de Nefrología se fundó en 1960, como respuesta a la demanda de muchos profesionales interesados en el desarrollo de la especialidad.

La Sociedad Peruana de Nefrología se fundó en 1964. Su primer presidente fue el Dr. César Delgado Cornejo, Profesor de Medicina de la Facultad de Medicina de San Fernando, destacado médico internista que impulsó el progreso de la nefrología como especialidad. Fueron miembros fundadores, entre otros, los doctores Alfredo Piazza Roberts, Carlos Monge Cassinelli, José Zegarra Puppi, Otto Biaggioni, César Torres Z., Homero Silva D., Walter Chanamé, Daniel Cauti., Juan Cavassa.

La Sociedad Latinoamericana de Nefrología se fundó en 1970.

La primera revista de la especialidad fue Nephron, se editó en 1964 como órgano oficial de la Sociedad Internacional de Nefrología. En 1971 fue sustituida por la revista Kidney International. En la fecha existen más de 10 revistas internacionales dedicadas exclusivamente a la publicación de trabajos de la especialidad. Los libros de texto son numerosos y las ediciones se renuevan periódicamente.

Ahora veamos cuál ha sido el avance en el campo de la morfología.

Biopsia Renal

Indiscutiblemente la introducción de este procedimiento [1,2,3,4,5] marcó un hito que contribuyó en forma decisiva a una mejor comprensión de la enfermedad renal. Fue a partir de 1950. Por esa época ya se hacían biopsias de hígado, médula ósea y bazo. El retraso se debió aparentemente más a factores emocionales que a racionales. Para muchos provocaba temor la idea de introducir una aguja en un órgano pequeño, móvil y pulsátil, que recibe el 20 por ciento del gasto cardiaco. En realidad el riñón tiene características únicas que hace que la biopsia sea un procedimiento seguro y viable. Por ejemplo, su localización retroperitoneal, relativamente superficial y el hecho que sea un órgano par, envuelto en un compartimento fascial apretado que favorece la hemostasia. La localización del riñón se determina fácilmente mediante exámenes radiográficos simples o contrastados, aún en personas obesas.

El escandinavo [1] Alwall fue el primero en realizar biopsia renal por aspiración en 1944. Su trabajo fue publicado posteriormente en 1952 en Acta Médica Escandinava. Aparentemente abandonó la técnica porque se presentó una complicación fatal. El cubano Pérez Ara reportó su experiencia en 1950 [2]. Pero la era moderna de la biopsia renal comenzó con Iversen y Brun, de Dinamarca, quienes publicaron su experiencia en el American Journal of Medicine de 1951 [3]. El conocimiento de la técnica se difundió rápidamente en muchos países, gracias a la demostración que el mismo Brun hizo en varios Centros Nefrológicos. En U.S.A. las primeras biopsias percutáneas se hicieron en la década del 50, debiendo mencionarse a Parrish [4], Kark [5], Merrill [6], Jackson [7], Schreiner [8], quienes publicaron sus primeros resultados de 1953 a 1959. Entre nosotros, el primero en realizar una biopsia punción de riñón fue el Dr. Rodrigo Ubilluz, el 15 de Mayo de 1955 [9], casi en simultáneo con los centros nefrológicos de U.S.A. Su experiencia preliminar fue publicada en los Anales de la Facultad de Medicina de 1956, sobre la base de 32 muestras satisfactorias en 37 pacientes (86 % de aciertos). En 1959, en la Revista de Sanidad de Policía, publicó su experiencia de 100 biopsias en 109 intentos, con un 68.2% de muestras satisfactorias [10]. El Dr. Alfredo Piazza, quien había trabajado con el Dr. George Schreiner en Washington, hizo su primera biopsia punción renal en Octubre de 1956 [11]. El Dr. Homero Silva y el que habla tuvimos la oportunidad de trabajar en Chicago con el Dr. Robert Kark y su grupo de colaboradores entre los que estaba incluido el Dr. Conrad Pirani, uno de los patólogos renales más enterados. Comenzamos a realizar biopsias renales, en forma sistemática, a partir de 1964 y publicamos varios trabajos en revistas nacionales.

La biopsia renal, sin lugar a dudas, constituyó uno de los aportes más destacados para el desarrollo de la nefrología moderna, valiéndose de la microscopía de luz, la microscopía electrónica y las nuevas técnicas de inmunofluorescencia. La trascendencia de estos métodos se muestra en los siguientes logros [12]:

- Diagnósticos histológicos precisos, en una amplia variedad de estados patológicos.
- Se puede determinar la duración y el grado de curación de condiciones reversibles.

- Hacer un seguimiento seriado de las enfermedades renales.
- Emplear el tratamiento más adecuado (Síndrome nefrótico, nefritis lúpica, insuficiencia renal aguda).
- Detectar estadíos precoces de estados patológicos: Sarcoidosis, nefrocalcinosis.
- Establecer el pronóstico de la enfermedad.
- Estudiar con precisión la correlación clínico patológica y permitir el empleo de nuevas técnicas histoquímicas.
- Investigar en el área de microscopía electrónica, localización de enzimas, metabolismo celular, citología experimental, inmunofluorescencia.

En resumen, mediante la biopsia renal se volvió a escribir la historia natural de muchas enfermedades renales.

Fisiología Renal

Desde mi punto de vista, dos técnicas en particular han sido las bases para obtener información, que permitieron establecer inequívocamente la forma como el riñón realiza sus funciones fisiológicas y metabólicas:

1. *La aplicación de la fórmula del clearance o depuración.*
2. *La técnica de micropuntura.*

1.- La fórmula del clearance se define en la siguiente fórmula:

$$Cx = \frac{Ux \cdot V}{Px}$$

En la que Cx = Clearance o Depuración de una sustancia x

Ux = Concentración urinaria de la sustancia x

Px = Concentración plasmática de la sustancia x

V = Volumen urinario minuto

Clearance se define como la cantidad de centímetros cúbicos de plasma que son completamente aclarados de una sustancia x, en la unidad de tiempo.

Esta técnica del clearance que ahora nos parece simple y sencilla, resultó crucial para el desarrollo de la fisiología renal. El francés Ambard [13] fue el primero en incluir la excreción urinaria de urea y el volumen urinario en un intento de relacionar la excreción cuantitativa de urea al contenido de urea en la sangre y así trazó el camino para llegar a la fórmula moderna del Clearance. Aunque la fórmula actual del Clearance fue primero sugerida por Thomas Addis en 1917 [14], el término Clearance fue usado primero por Moller, McIntosh y Van Slyke en 1929 [15]. Ellos usaron la frase "Clearance o Depuración máxima

de urea” como el volumen de sangre que un minuto de excreción basta para aclararlo de urea cuando el volumen urinario es lo suficientemente grande como para permitir la excreción máxima de urea. Sin embargo estos autores usaron el término clearance, simplemente como una derivación matemática que acomodaba sus datos experimentales y permitía la comparación de la capacidad excretoria de la urea entre riñón sano y enfermo. Ellos no hicieron ningún intento para usar el clearance de urea como una forma de analizar posibles mecanismos de eliminación de la urea. Rehberg en 1926 [16], propuso que el clearance podía ser usado para medir algunas funciones renales, tal como la tasa de filtración glomerular y analizar mecanismos excretorios para sustancias específicas como la urea. Reconoció que el clearance de una sustancia que es libremente filtrada y no está sujeta ni a secreción ni a reabsorción tubular puede ser usada para medir la tasa de filtración glomerular. El también avizoró el significado de relacionar clearances y evaluó el mecanismo excretorio de la urea, comparando su clearance con el de la creatinina.

Pero a Homer Smith [17], Jefe del Departamento de Fisiología de la Universidad de New York, realmente le corresponde el mérito de reconocer y utilizar el tremendo potencial del concepto de clearance para medir cuantitativamente muchos parámetros de la función renal; fue por el año de 1937. Gracias a la aplicación de esta técnica pudo medir la tasa de filtración glomerular empleando la inulina, un carbohidrato que se comprobó que sólo es excretada por filtración glomerular [18]. También encontró que el paraaminohipurato es una sustancia que se elimina por filtración glomerular y principalmente por secreción tubular; a baja concentración plasmática la excreción urinaria de paraaminohipurato es casi total y su clearance entonces mide el flujo plasmático renal efectivo que equivale al 90% del flujo plasmático renal total. Conociendo el hematocrito determinó el flujo sanguíneo renal efectivo. Utilizando el clearance de inulina y comparándola con el clearance de las sustancias que son eliminadas por la orina determinó si una sustancia es eliminada sólo por filtración glomerular, como es el caso del clearance de creatinina ó si es eliminada por filtración glomerular y después reabsorbida o secretada por el túbulo. Así determinó por ejemplo que el cloro y el sodio son eliminados por filtración glomerular y luego reabsorbidos en un 99% por el túbulo. Igualmente hizo posible determinar la fracción de filtración, es decir la fracción del flujo plasmático que es filtrado por el glomérulo. También estableció el concepto de reabsorción o secreción tubular máxima de una sustancia, el clearance de agua libre y muchos otros parámetros cuantitativos de la función renal. Sus trabajos sobre fisiología renal fueron considerados épicos por el Dr. Robert Pitts, uno de sus principales colaboradores El Dr. Berliner [19,20], otro de sus colaboradores afirmó que el Dr. Homer Smith en una forma virtualmente única en la historia de la ciencia moderna, dominó la fisiología renal por más de 30 años con su productiva e inspirada labor . Por eso el Dr. Homer Smith es considerado el padre de la fisiología renal.

Entre nosotros, al Dr. Carlos Monge Cassinelli [21,22] le corresponde el gran mérito de haber utilizado sistemáticamente la fórmula del clearance para realizar numerosos estudios de investigación en condiciones normales y patológicas. Fue el primero en utilizar el clearance de creatinina para medir la

filtración glomerular. Pero su contribución más importante a nivel mundial fue el estudio de la función renal en el nativo normal de altura; trabajo que le tomó varios años. Hasta la actualidad sus aportes son considerados clásicos y una fuente obligada de consulta para todos aquellos que estén interesados en conocer la fisiología renal del nativo de altura.

2.- La Técnica de Micropuntura: Esta metodología fue introducida por A.N. Richards y colaboradores en 1936 [23], utilizando riñones de anfibios y posteriormente en 1941 por Walker y colaboradores [24], utilizando riñones de mamíferos. Esta técnica de micropuntura también fue empleada sistemáticamente por Solomón y colaboradores a partir de la década del 50 [25,26]. Tenía a su cargo el Laboratorio de Biofísica de la Universidad de Harvard y uno de sus colaboradores fue el Dr. Guillermo Whittembury, nuestro compatriota que inició su interés en la nefrología trabajando con el Dr. Carlos Monge Cassinelli.

La técnica de micropuntura consiste en introducir micropipetas capilares de cuarzo dentro de la luz capilar o tubular guiados por microscopios y micromanipuladores especiales, para obtener micromuestras de filtrado glomerular o contenido tubular que luego son analizadas por micrométodos. Utilizando riñones de anfibio o de mamífero se ha podido punzar prácticamente todos los segmentos del nefrón, en especial la cápsula de Bowman, el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo distal y colector y asas capilares.

El aporte de la técnica de micropuntura ha sido fundamental, pues permitió precisar muchos datos de fisiología renal que habían sido obtenidos por métodos indirectos. Por ejemplo, hizo posible comprobar que el filtrado glomerular es un ultrafiltrado isosmótico que tiene la misma composición cristaloide del plasma de donde se origina. También permitió localizar y cuantificar los procesos de transporte a lo largo del nefrón e información sobre mecanismos de transporte, por ejemplo, hizo posible cuantificar el porcentaje del ultrafiltrado que es reabsorbido por el túbulo proximal y que esta reabsorción es isosmótica y obligatoria cualquiera que sea el grado de hidratación de la especie en estudio, que la reabsorción de sodio se realiza activamente y la de agua pasivamente. Toda esta información no hubiera sido posible obtenerla por otros medios. Una de las grandes contribuciones de la micropuntura fue la de comprobar en forma inequívoca la validez de la original hipótesis de los suizos Wirz, Hargitay y Kuhn, planteada en 1951 [27,28], para explicar el proceso de concentración y dilución de la orina por el efecto multiplicador de la circulación en contracorriente del líquido tubular. Es interesante mencionar que dicha hipótesis, al inicio, fue considerada muy complicada y por lo mismo recibió poco interés de algunos fisiólogos renales. Pero posteriormente ante el peso de evidencias experimentales incuestionables obtenidas por las técnicas de micropuntura, como ya he mencionado, la hipótesis fue aceptada como válida, recién a partir de 1960.

Hormonas y Riñón

En los últimos años se ha producido una explosión en el conocimiento y comprensión de la endocrinología en general y de la endocrinología renal en especial. Esto se debe en gran parte a los avances en la biología molecular,

que han proporcionado nuevos abordajes para explorar las interrelaciones entre el riñón y hormonas. Se espera que estos avances conduzcan a nuevas estrategias para el estudio de la prevención y tratamiento de la enfermedad renal. La relación entre riñón y hormonas es compleja. El riñón no sólo es el blanco de la acción de hormonas circulantes, sino también es un órgano productor de hormonas de acción local y/o sistémica. Además el riñón es un órgano importante donde se inactivan o eliminan muchas hormonas, especialmente las hormonas peptídicas. Todo lo que acabo de decir está resumido en la siguiente tabla [29]:

Relación entre riñón y hormonas:

1.- El riñón es órgano blanco de:

- Hormona antidiurética
- Aldosterona
- Hormona paratiroidea
- Péptidos natriuréticos atriales
- Catecolaminas: epinefrina, norepinefrina, dopamina
- Glucagón
- Insulina

2.- El riñón es productor de hormonas:

- Acción local:
 - Factor de crecimiento insulinoide I y II
 - Factor de crecimiento epidermal
 - Eicosanoides
 - Sistema kalikreina-Kinina
 - Endotelina
 - Factor relajante endotelial
 - Urodilatin
 - Adenosina
- Acción sistémica:
 - Sistema renina-angiotensina-aldosterona
 - Eritropoyetina
 - Calcitriol

3.- El riñón metaboliza hormonas: Hormonas peptídicas

- Insulina

La relación entre riñón y hormonas puede estar perturbada en cuatro niveles diferentes [29]:

1. Puede ocurrir un desorden en la secreción de hormonas renales, por ejemplo la deficiencia de eritropoyetina que ocurre en la insuficiencia renal crónica avanzada, causa principal de la anemia en este desorden. Exceso de renina que acompaña a la hipertensión.
2. Se puede producir un cambio a nivel del receptor de hormonas, por ejemplo la reducción en el número de receptores glomerulares de angiotensina II que puede ocurrir en la diabetes.
3. Puede haber una deficiencia a nivel de los postreceptores intracelulares, por ejemplo en el pseudohipoparatiroidismo se produce una deficiencia en la proteína nucleótida reguladora.
4. Con la pérdida de tejido renal funcional puede haber una reducción en la destrucción de ciertas hormonas que prolongan su tiempo de circulación. Esto explica en parte la disminución de los requerimientos de insulina en diabéticos urémicos.

Voy a ocuparme más detalladamente de dos hormonas producidas en el riñón que son de conocimiento relativamente reciente: la eritropoietina y el calcitriol, pues su aplicación en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica ha mejorado notablemente la calidad de vida del paciente renal.

Eritropoietina: Es una glicoproteína ácida elaborada principalmente por el riñón (90%) y en menor proporción por el hígado (10%). Actúa sobre la médula ósea para estimular la producción de hematíes. La eritropoietina está formada por 166 aminoácidos, posee un peso molecular de 34,000 daltons, con la porción proteica de 18,000 daltons [30,31,32]. En pacientes anémicos con función renal normal la producción de eritropoietina aumenta marcadamente. Por otro lado, en pacientes con insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de eritropoietina no aumentan en proporción con la anemia, especialmente en pacientes anéfricos. Usando hibridación in situ y autoradiografía se ha localizado que la síntesis se realiza en las células peritubulares intersticiales o en las células endoteliales de los capilares peritubulares. En relación con la patogénesis de la anemia renal, el déficit de eritropoietina es el factor más importante pero no el único, otros factores a tener en cuenta son: Acúmulo de toxinas urémicas, pérdida sanguínea, déficit de hierro, déficit de ácido fólico. El hematocrito se incrementa significativamente en pacientes hemodializados bajo tratamiento con diferentes dosis de eritropoietina, mejorando al mismo tiempo la capacidad de rendimiento físico después de corregir la anemia [33]. Desafortunadamente el alto costo del producto hace que en nuestro país sólo un porcentaje reducido de pacientes estén en condiciones de utilizarla.

Calcitriol: Ahora se conoce que el riñón es el órgano productor del principio activo de la vitamina D, llamado calcitriol o 1-25 dihidroxivitamina D, 1-25 (OH)₂ D [34,35,36]. Bajo condiciones de adecuada exposición al sol, el ser humano puede sintetizar vitamina D₃ de colesterol precusores. La dieta también aporta vitamina D ya sea de fuente animal (colecalciferol) o vegetal (ergocalciferol). Ambos son igualmente potentes en humanos. Cualquiera que

sea la fuente, la vitamina D es transportada en el plasma ligada a una proteína transportadora. Es ávidamente captada por el hígado donde por acción de la 25 hydroxylasa se transforma en 25 hydroxyvitamina D, 25(OH)D que es la mayor fracción circulante de la vitamina D. En el riñón previa hydroxylación se transforma en calcitriol ó en 24,25-dihydroxyvitamina D. La 1 alfa hydroxylasa que cataliza la formación de calcitriol está localizada en la mytocondria de los túbulos proximales. Esta enzima es estrechamente regulada por varios factores. Los más importantes son la hormona paratiroidea PTH, hipofosfatemia y el calcitriol mismo. El sistema feedback del calcitriol disminuye la actividad basal de la 1 alfa hydroxylasa y frena la respuesta a la paratohormona. El uso sistemático del calcitriol, por vía oral o endovenosa, en pacientes con insuficiencia renal crónica ha sido otra arma terapéutica notable introducida en los últimos años pues ha permitido un control adecuado del metabolismo óseo, evitando o aliviando las complicaciones óseas que antaño eran tan frecuentes e invalidantes en el paciente renal en diálisis, ofreciéndoles la alternativa de una mejor calidad de vida.

Insuficiencia Renal Crónica Terminal

Hace 5 décadas el pronóstico de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) cambió dramáticamente con la introducción de los procedimientos de diálisis extracorpórea y con el trasplante renal [37,38,39,40,41,42]. Anterior a esta etapa la insuficiencia renal crónica terminal evolucionaba inexorablemente hacia la muerte del paciente.

La diálisis extracorpórea viene siendo perfeccionada incesantemente, siendo la hemodiálisis y la diálisis peritoneal los procedimientos dialíticos más usados [43,44,45,46,47].

En nuestro país fueron el Dr. Monge y su grupo de colaboradores los primeros en utilizar el riñón artificial en Marzo de 1957 [48], en el tratamiento de una paciente con insuficiencia renal aguda; desafortunadamente la paciente falleció. Esta experiencia fue precedida por un intenso trabajo experimental en perros que demandó varios meses y que fue publicada en la revista: Acta Fisiológica Latinoamericana, en 1958. Al Dr. Alfredo Piazza le corresponde el mérito de haber realizado su primera diálisis el 27 de Diciembre de 1957 en una paciente con insuficiencia renal aguda. Esta paciente fue la primera persona que se recuperó en el Perú después de tratamiento con riñón artificial [49]. Fue también el Dr. Piazza el primero que inició en nuestro país un programa de hemodiálisis crónica, en febrero de 1967 [49]. En Febrero de 1973 el Dr. Piazza presentó su tesis doctoral sobre hemodiálisis crónica basada en su experiencia de 1,270 diálisis consecutivas. En dicho trabajo dio a conocer la metodología que empleó para el reuso exitoso del dializador y de las líneas arterial y venosa que resultó pionera en el mundo [49]. Esta técnica muy criticada al comienzo fue después reconocida como muy valiosa y desde hace algunos años el reuso de los dializadores es una práctica universalmente aceptada. Significó para el Instituto Peruano de Seguridad Social, IPSS, un ahorro de varios millones de dólares en los últimos 25 años. Con el reuso de dializadores se puede obtener una reducción de hasta 85% en el costo. Las incesantes mejoras en la fabricación de máquinas dializadoras, de hemofiltros,

de métodos para mejorar la calidad de la diálisis, de concentrado de sales de diálisis y de tratamiento del agua han hecho de la hemodiálisis un tratamiento bastante seguro [50,51,52,53]. Aquí es pertinente mencionar los aportes del Dr. Javier Cieza [54], profesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, quien con el auspicio de la Universidad y el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología diseñó una máquina de hemodiálisis. Además sistematizó el manejo masivo de la epidemia del cólera, que redujo notablemente a nivel mundial la morbimortalidad de la enfermedad. Por todos estos aportes se le concedió, en 1992, el premio nacional Cosapi a la innovación. La máquina de diálisis reúne algunos de los adelantos tecnológicos recientes, es de menor costo, por lo que se espera que reciba el respaldo correspondiente que permita su continuo perfeccionamiento.

La diálisis peritoneal es otra modalidad de tratamiento de la insuficiencia renal [55,56,57]. Es ampliamente utilizada en otros países como en Inglaterra, Canadá, México, Venezuela. La diálisis peritoneal continua ambulatoria [DPCA] es la más utilizada. Tiene la ventaja sobre la hemodiálisis, de que ofrece mas libertad de movimiento al paciente, pudiendo realizarse en regiones apartadas del país, el procedimiento es manejado sólo por el propio paciente, previa capacitación y supervisión intermitente. No interfiere con los resultados del trasplante. Un factor limitante es el costo que hasta la fecha es más alto que el de la hemodiálisis y el riesgo de peritonitis. La supervivencia es bastante similar a la de la hemodiálisis y a la del trasplante renal.

Trasplante Renal. Los doctores Merrill, Hume y Miller [40], de la Universidad de Harvard, fueron los primeros en publicar, en 1952, su experiencia preliminar sobre una serie de trasplantes de riñón cadavérico en pacientes urémicos. Observaron que los riñones trasplantados podían funcionar por cortos períodos y durante ese período los pacientes experimentaron una notable mejoría. En esa época todavía no se conocía cómo evitar el rechazo en forma eficaz. Los mismos doctores Merrill y Murray en 1955 [58] publicaron el primer trasplante exitoso en el mundo, en mellizos idénticos que no tenían problemas de incompatibilidad. Los doctores Hamburger y colaboradores de Paris, Francia [38], dieron a conocer en 1959 su experiencia de trasplante de riñones de donantes no mellizos, con supervivencia prolongada usando como tratamiento antirrechazo la 6 mercapto purina y radiación subletal. Estas experiencias pioneras sirvieron de estímulo para que el trasplante renal se realizara sistemáticamente en diversos países, y para que se propusieran esquemas de tratamiento antirrechazo más eficaces. En nuestro país el Dr. Raúl Romero Torres y colaboradores del Centro Médico Naval [59], hicieron el primer trasplante renal exitoso el 9 de Agosto de 1969 utilizando el riñón de una donante viva relacionada, fue también uno de los primeros de América Latina, ya que sólo en Brasil y México lo habían realizado. El éxito alcanzado hizo que acudieran al Centro Médico Naval numerosos pacientes con insuficiencia renal crónica de diversas zonas del país e incluso de otros países vecinos, en busca de la oportunidad de ser sometidos a un trasplante renal. Este liderazgo se mantuvo hasta 1983, fecha en que utilizaron por primera vez en Latinoamérica la ciclosporina A, una nueva e importante droga inmunosupresora [60]. En el Hospital Edgardo Rebagliati M. El equipo del Dr. Marino Molina y del Dr. Hernán Castillo [61], hicieron el primer trasplante el 29 de Octubre de 1969. En Abril de

1973, el Dr. Alfredo Piazza y su grupo [49] hicieron el primer trasplante en el Hospital Nacional Guillermo Almenara. Desde entonces y hasta la fecha en ambos hospitales de la Seguridad Social se vienen realizando la mayor cantidad de trasplantes renales.

Desde que se inició la era de la diálisis y del trasplante renal, el número de pacientes en diálisis ha ido creciendo progresivamente. Los trasplantes renales no se han realizado en el porcentaje esperado. Esto sucede en todos los países del mundo. Por ejemplo en U.S.A. [44], la población actual de pacientes en diálisis es de 250,000, con un costo de 13 mil millones de dólares anuales. Sólo se hacen 3,000 trasplantes renales al año. Esta situación realmente preocupante, ha motivado que se esté ensayando la posibilidad de utilizar órganos de otras especies, especialmente el cerdo, con resultados todavía no positivos. Por otro lado, se están haciendo esfuerzos para desarrollar más eficazmente programas de prevención primaria y de tratamiento precoz de enfermedades renales susceptibles de terminar en insuficiencia renal. También se viene trabajando intensamente, ensayando una serie de medidas terapéuticas destinadas a retardar lo más posible el progreso hacia un estado de insuficiencia renal terminal. Estas últimas experiencias están dando resultados alentadores.

Otros desarrollos recientes son:

1. Los programas de prevención y tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal;
2. Generación y profundización de conocimientos en el campo hormonal;
3. Manejo conservador de problemas renales y de vías urinarias: Litiasis, adenoma prostático, disfunción eréctil, incontinencia urinaria y otros.

Para terminar agradezco a Enrique Fernández, maestro y dilecto amigo, por sus generosas palabras de presentación. A los miembros del Servicio de Nefrología del H.N.C.H. en especial a Juan Miyahira, Oscar Situ, Luis Estremadoiro y Javier Cieza por su valiosa colaboración para preparar el presente trabajo y finalmente a mi esposa e hijos quienes en una u otra forma supieron respetar y estimular mi dedicación a la vida académica institucional.

DR. CESAR TORRES Z.

4 de Diciembre de 1998

Referencias

1. Alwall, N. Aspiration biopsy of the kidney. *Acta Med. Scand.* 143:430, 1952
2. Perez Ara, A. La biopsia puntural del riñón no megálico. Consideraciones generales portación de un nuevo método. *Bol. Liga contra el cáncer, Habana.* 25: 121, 1950
3. Iverson, P., and Brun, C. Aspiration biopsy of the kidney *Amer. J. Med.* II:324, 1951
4. Parrish, A.E. and Howe, J.S. *J. Lab. Clin. Med.* 42:152. 1953
5. Kark, R.M., Muehrke, R.C. Biopsy of the kidney in the prone position. *Lancet I.* 1047, 1954
6. Merrill, A.J. The nephrotic syndrome. *Amer. Heart J.* 53 .305, 1,957
7. Kipnis, G.P., Jackson, G.G., Dallenbach, F.D. and Schoenberger, J.A. Renal biopsy in pyelonefritis : correlative study of kidney morphology, bacteriology and function in patients with chronic urinary tract infection, *A.M.A. Arch. Inter. Med.* 95: 445, 1953
8. Schreiner, G.E. and Berman, L.B. Experience with 150 consecutive renal biopsies. *Southern Med. J.* 50:733, 1957
9. Ubilluz, R. Diagnóstico anatómico, biopsia punción del riñón. *Anal. de la Fac. de Med. Lima* 39(2),565,1956
10. Ubilluz, R. La biopsia renal en la clínica médica. *Revista de San. de la Policía* 19 Suplemento 764, 1959.
11. Piazza, A. Historia del Servicio de Nefrología. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigpyen. *Nefrología.* Vol. XII, Supl. 3. 46. 1992.
12. Schreiner, G.E. Renal Biopsy. *Diseases Of The Kidney.* Straus, M.B. and Welt, L.G. Boston: Little, Brown and Company, 1963, Pp 197.
13. Ambard , L., and Weill, C Les lois numeriques de la secretion renale de l'urée. Et du cholrine de sodium. *J. Physiol. Pathol. Gen.* 14: 753, 1912.
14. Addis , T. Ratio between the urea content of the urine and of the blood after the administration of large cuantities of urea. *J. Urol.* 1 263, 1917.
15. Moller, E. McIntosh, J,R. And Van Slyke, D.D. Studies of urea excretion: II. Relationship between urine volume and rate of urea excretion by normal adults. *J. Clin. Invest.* 6:427, 1929.
16. Rehberg, P.B. Studies on Kidney function. I. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem. J.* 20: 447, 1926.
17. Smith, H.W. The physiology of the kidney. New York , Oxford University Press, 1937.
18. Richards, A.N., Westfall, B.B. and Bott, P.A. Inulin and creatinine clearances in dogs, with notes on some late effects of uranium poisoning. *J. Biol. Chem.* 116:749, 1936.

19. Berliner, R.W. Outline of Renal Physiology. Diseases of the Kidney. Strauss, M.B. and Welt, L.G. Boston: Little, Brown and Company, 1963, Pp 31.
20. Berliner, R.W. Homer W. Smith: The Nephrologist. *Kidney International*. 49, 1526, 1966.
21. Monge, C., Lozano, R., Marchena, C., Whittembury, J. And Torres, C. Kidney function in the high altitude native. *Fed. Proc.* 28: 1199, 1989.
22. Monge, C., Torres, C., and Ramirez, M. Interrelationships between serum creatinine, urea, sulfate and endogenous creatinine clearance in man. *Acta Physiol. Latinoamericana*. 11:4-9, 1961.
23. Richards, A.N. Processes of Urine Formation. Croonian Lecture. *Proc.Roy.Soc.(Biol.)* 126: 398, 1939.
24. Walker. A.M., Bott, P.A., Oliver, J. And MacDowell, M.C. The collection and analysis of fluid from single nephrons of the mamalian kidney. *Amer. J. Physiol.* 134: 580, 1941.
25. Whittembury, G., Oken, D.E., Windhager, E.E. and Solomon, A.K. Single proximal tubules of necturus kidney: IV. Dependence of H₂O movement on osmotic gradients. *Amer. J. Physiol.* 197:1121, 1959.
26. Gottschalk, C.W. Micropuncture studies of tubular function in the mamalian kidney. Fifth Bowditch Lecture. *Physiologist* 4:35, 1961.
27. Wirz, H., Hargitay, B. And Kuhn, W. Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoshopie. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* 9:196, 1951.
28. Hargitay, B., and Khun, W. Das multiplikationsprinzip als Grundlage der Harnkonzentrierung in der Niere. *Z. Electrochem. Angew. Physik. Chem.* 55:539, 1951.
29. Rabkin, R., and Dahl, D.C. Hormones and the Kidney. I. Biochemical, structural and functional correlations in the kidney. *Kidney* 16:25, 1983.
30. Boehringer Mannheim. Guión de la diapoteca sobre eritropoyetina recombinante. 1996.
31. Erslev, A.J. Erythropoietin *N. Engl. J. Med.* 324:1339, 1991.
32. Krantz, S. B. Erythropoietin. *Blood* 77:419, 1991.
33. Varet, B., Casadevall, N., Lacombe, C., and Nayeaux, P. Erythropoietin: Physiology and clinical experience. *Semin. Hematol.* 27 [Suppl. 3]: 25, 1990.
34. Audran, M., Gross, M. And Kumar, R. The Physiology of the vitamin D endocrine system. *Semin. Nephrol.* 6:4, 1986.
35. Brunette, M:G:, Chan, M., Ferriere, C., and Roberts, K.D. Site of 1,25 [OH]₂ vitamin 3 synthesis in the kidney. *Nature* 276:287, 1978
36. DeLuca, H.F., Krisinger, J., and Darwish, H. The vitamin D system: 1990 *Kidney Int.* 38[Suppl.29]: S-2, 1990.

37. Scribner, B.H., Buri, R., Caner, J.E.Z. and cols. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: A preliminary report. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs.* 6:114, 1960.
38. Hamburger, J.A., Vayasse, J., Crosnier, J., and Cols. Renal homotransplantation in man after irradiation of the recipient: Experience with six patients since 1959. *Am. J. Med.* 32:854, 1962.
39. Hampers, C.L., and Schupak, E. Long term hemodialysis, New York: Grune & Stratton, 1967.
40. Hume, D.M., Merrill, J.P., and Miller, B.F. Homologous transplantation of the human kidney. *J. Clin. Invest.* 31: 640, 1952.
41. Kolff, W.J., Watschinger, B., and Vertes, V. Results in patients treated with the coil kidney [Disposable dialyzing unit] *J.A.M.A.* 161 1433, 1956.
42. Merrill, J.P., and cols. Use of an artificial kidney: Clinical experience. *J. Clin. Invest.* 29:425, 1950.
43. Hahim, R.H. and Lazarus, J.M. Medical aspects of hemodialysis en: Brenner, B.M., and Rector, F.C. Jr. *The Kidney*, vol. II. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1986; pp 1791.
44. Kurokawa, K. Understanding the pathogenesis of ESRD. 24th International Congress of Internal Medicine. Lima- Perú, 1998.
45. Butterfly, D.W., Schwab, S.J. Hemodialysis vascular access: The effect of urea kinetics and the dialysis prescription. *Am. J. Nephrol.* 16[1]: 45, 1996.
46. Martin-Malo, A., Castillo, D., Castro, M. and cols. Biocompatibility of dialysis membranes: A comparative study. *Nephrol. Dial. Transpl. [Supl. 2]*, 552, 1991.
47. Schulman, G., Hakim, R.M. Recent advances in the compatibility of hemodialysis membranes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 8[suppl 2] 20, 1993.
48. Torres, C. Contribución del Dr. Carlos Monge Cassinelli y su grupo al desarrollo de la Nefrología en el Perú. *Nefrología*, Vol. XII, supl. 3, 50, 1992.
49. Piazza, A. Historia del Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. *Nefrología*. XII Supl 3, 46, 1992.
50. Rodriguez-Benot, A., y Martin-Malo, A. Aspectos técnicos de la hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración. *Nefrología Clínica*. Avendaño, L.H. y col. Editorial Médica Panamericana. Madrid. 1997, 626.
51. Odgen, D.A. Reuse of hemodialyzers automated and manual methods, clinical response and cost effectiveness. Seminar on reuse of hemodialyzers, automated and manual methods. Manhattan kidney Center. National Nephrology Foundation. January 20, 1984.
52. Held, P.J. Dort, F.K., Wolfe, P.A. and cols. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int.* 50: 550, 1996.

53. Castillo, W. Evaluación integral de un programa de hemodiálisis crónica. Tesis doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú. 1991
54. Cieza, J. Premio Nacional Cosapi, 1992
55. Coles, G.A., Williams, J.D. What is the place of peritoneal dialysis in the Integrated Treatment of Renal Failure? *Kidney Int.* 54: 2234, 1998.
56. Buon Cristiani, U. Combining hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 28 (suppl. 17) 550, 1985.
57. Torres, C. Insuficiencia renal crónica terminal y modalidades de tratamiento. *Rev. Med. Herediana.* 5:177, 1994.
58. Murray, J.E., Merrill, J.P., and Harrison, J.H. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg. Forum* 6:432, 1955.
59. Romero, R., Uribe, R., Del Alamo, H. Y cols. Homotrasplante renal. *Rev. San. Nav. Perú* 5:105, 1969.
60. Romero Torres, R. Historia de la Nefrología en el Centro Médico Naval. *Nefrología*, Vol. XII. supl. 3, 53, 1992.
61. Castillo, H. Historia de la Nefrología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *Nefrología*, vol. XII. supl. 3, 53, 1992.