

*De todos los animales puros, tomarás siete parejas de cada especie; cada macho con su hembra. De los animales impuros, tomarás un macho con su hembra. Del mismo modo, de las aves del cielo tomarás siete parejas; macho y hembra. Esto será con el fin de conservar las especies sobre la tierra.*

Génesis 7:2-3

U A través de la historia, hombres curiosos e ingeniosos han hecho descubrimientos asombrosos. Algunos de estos descubrimientos son destacados no porque la metodología de investigación haya necesitado de equipos sofisticados, ni porque la materia prima del experimento haya tenido que ser traída de lugares lejanos o de difícil acceso, ni siquiera porque el problema en cuestión haya sido en apariencia inexpugnable, sino muchas veces, porque el experimento ha sido planteado para contradecir el sentido común de la manera más inocente.

Al inicio de nuestra era, se creía que la orina era producida por la vejiga. Esta era una asunción lógica, aunque la disección de cadáveres humanos estaba prohibida en el Imperio Romano, la disección de animales era realizada por investigadores curiosos. En la segunda mitad del segundo siglo de nuestra era, Claudio Galeno (¿129/130 - 200/216? d.C.), oriundo de Pérgamo -antigua ciudad griega que posteriormente pasó a formar parte del Imperio Romano; antes de ser la cuna de Galeno, fue la orgullosa sede de la segunda biblioteca más famosa de la antigüedad-, llegó a ser el médico más destacado del vasto Imperio Romano. Su fama era ya excepcional en su época, llegó a ser el médico personal tanto del emperador Lucio Vero, como de Marco Aurelio, pero su fama e influencia póstuma en la medicina a través de la historia no tiene comparación. Durante toda la Edad Media no hubo mayor referencia médica que aquel hombre de Pérgamo. ¡Galeno fue la máxima autoridad en anatomía y fisiología aproximadamente por trece siglos!

Volviendo a la producción de orina, ya vimos que en tiempos de Galeno se pensaba que la orina era engendrada en la vejiga. Galeno, de espíritu inquisidor (en este sentido más parecido a los antiguos griegos que a sus contemporáneos romanos), decidió poner a prueba el status quo. Utilizando simples ligaduras, ató los ureteros (conductos que van de los riñones a la vejiga) y probó que la vejiga permanecía

vacia mientras permanecieran ligados estos conductos. Esto no sólo probó que la vejiga no producía la orina, sino que ésta era generada en los riñones. Sin embargo, esto no era todo lo que inquietaba a Galeno, la frase con la que abre el presente artículo ha sido tomada de su libro En la Localización de Enfermedades, y hace referencia a la polidipsia (sed potenciada) y de forma indirecta, a su poliuria (excesiva cantidad de orina producida o excretada). Es definitivo que la diabetes era una enfermedad médicamente bien diferenciada, de hecho la palabra es griega y se relacionó con el sífon (instrumento estudiado ampliamente por los griegos); define específicamente su peculiaridad de descargar excesivas cantidades de orina. Exactamente a qué tipo de diabetes Galeno se estaba refiriendo es tema de debate, ya que la diabetes mellitus (de miel, por ende, dulce) es en definitiva común, lo que la vuelve un problema estadísticamente más probable, aunque en su libro hace referencia a tan sólo dos casos. Este último detalle hace pensar que quizá Galeno se estuviera refiriendo a la menos común diabetes insipidus (sin sabor).

En definitiva los médicos del segundo siglo de nuestra era, para diagnosticar a sus pacientes con diabetes insipidus o mellitus, habitaban probar su orina. La práctica, sin lugar a dudas no era agradable, pero era necesaria. La dulzura de la orina indicaba un problema y su desabrimiento, otro. Aunque ellos no lo sabían, estaban diferenciando entre dos problemas relacionados con la endocrinología (la ciencia de las hormonas): (1) la secreción o acción disminuida de la hormona antidiurética (ADH) y (2) la secreción o acción disminuida de la insulina.

Los riñones son los encargados de filtrar la sangre, para darnos una idea de la carga de trabajo de éste par, en ellos se percolan 1200 mL de sangre cada minuto, lo que quiere decir que el 0.5% del peso corporal (organizado en las células de dos riñones) filtran una cuarta parte del gasto cardiaco. (Las células de los riñones forman la

nefrona, la unidad funcional del riñón; hay aproximadamente un millón de ellas en cada riñón) Grosso modo esto es lo que ocurre: (1) el glomérulo (conglomerado de vasos sanguíneos) recibe la sangre de una arteriola aferente y filtra el plasma, (2) el cual pasa al espacio (o cápsula) de Bowman que rodea al glomérulo, (3) y una vez en este espacio, el filtrado circula a través de los túbulos y ductos colectores, en donde algunas sustancias son absorbidas y otras excretadas. Este también es el sitio en donde la orina es concentrada. Las nefronas son de dos tipos: yuxtaglomerulares y corticales. Aproximadamente el 85% de las nefronas son corticales, por lo que se encuentran en la porción exterior del riñón y están especializadas en funciones excretorias y regulatorias, mientras que el 15% restante son nefronas yuxtaglomerulares (internas) y se encuentran especializadas en la concentración y dilución de la orina.

De las muchas funciones del riñón, hoy estamos interesados en particular en su capacidad para concentrar o diluir la orina. Resulta que esta función se encuentra regulada por una hormona, la ya mencionada ADH. Esta hormona es producida por la glándula pituitaria posterior (localizada en la silla turca del hueso esfenoides, en un área que se puede decir es la base del cerebro), desde donde viaja para actuar a nivel de túbulos renales de nefronas yuxtaglomerulares para provocar la reabsorción de agua (o lo que es igual, la concentración de la orina, ya que los solutos disueltos a su salida del sistema se encuentran en un volumen menor de orina que desembocar en la vejiga). La glándula pituitaria sabe que debe secretar ADH gracias a un doble sistema de retroalimentación negativa -en un sistema de retroalimentación negativa se monitorea continuamente alguna variable, cualquier desviación de la norma es registrada y provoca una respuesta encaminada a contrarrestar dicho estímulo desequilibrante.

El primero de estos sistemas se encuentra conformado por unas células especializadas en medir la presión osmótica del plasma (específicamente midiendo la concentración de sodio y algunos otros solutos) llamadas osmoreceptores. (Recordemos que la presión osmótica es la presión que ejerce el disolvente, en este caso el agua, sobre la membrana semipermeable que lo separa de la otra disolución más concentrada, éste término se deriva del proceso de ósmosis, el paso natural de disolvente a través de una membrana semipermeable de una solución menos concentrada a una de mayor concentración) Cuando la concentración de sodio aumenta, señales estimulan la liberación de ADH que provoca que la concentración de orina se maximice en un esfuerzo por mantener concentraciones saludables de solutos en el plasma. El segundo de los sistemas de

retroalimentación se encuentra controlado por otras células llamadas baroreceptores, que miden la presión ejercida sobre el atrio cardiaco, la aorta y las arterias carótidas. Si la presión disminuye, se retira una inhibición hacia la pituitaria que permite que ésta libere ADH, para lograr que la concentración urinaria aumente tratando de mantener un volumen de líquido circulante máximo que contrarreste la tendencia de la presión a disminuir. Ambos sistemas también funcionan a la inversa, es decir, el de osmoreceptores retira el estímulo (e incluso parece tener una señal inhibitoria) de ADH cuando la concentración de sodio disminuye, y el de baroreceptores inhibe la liberación de ADH siempre que la presión se encuentra alta. De estos sistemas, por mucho, el de los osmoreceptores es el más importante para regular la concentración de la orina.

La diabetes insípida es así el resultado de un desequilibrio en la función de la ADH, que provoca poliuria con bajas concentraciones de solutos (principalmente sales), lo que vuelve desabrida a la orina (esta orina es principalmente agua). Mientras que esto ocurre en la diabetes insípida, en la diabetes mellitus la concentración de glucosa en sangre sobrepasa los 180 ÷ 200 mg/dL, lo que se conoce como el umbral de reabsorción tubular para la glucosa. Cuando esto se vuelve manifiesto, la glucosa comienza a aparecer en la orina (a esto se le llama glucosuria), endulzándola más y más conforme la concentración de glucosa en sangre aumenta. Es importante mencionar que el umbral citado aplica para individuos saludables sin problemas renales y pierde validez en mujeres embarazadas, que pueden presentar glucosuria a causa de que aumenta el índice de filtración glomerular, pero la capacidad de los túbulos para reabsorber glucosa permanece igual. De aquí se desprende que el flujo de sangre en el glomérulo, el ritmo de reabsorción tubular y el flujo urinario son todas, variables que afectan la excreción de glucosa en orina.

El problema para el riñón de que en sangre circulen concentraciones de glucosa excesivas tiene más de un frente. Una de las situaciones disparadas es que ser natural que esta glucosa en exceso interactuará con las proteínas circulando en la sangre y se unirá a ellas de forma no enzimática, simplemente siguiendo la regla: a mayor concentración de glucosa, mayor concentración de proteínas glucosiladas -éste es de hecho el fundamento de una muy socorrida prueba para monitorear el promedio de concentración de glucosa en sangre en los últimos dos meses, la famosa hemoglobina glucosilada. El problema que esto acarrea es que una sola molécula de glucosa sirve de unión o puente entre proteínas que deberían ser independientes, algo así como un chicle que pega dos moléculas funcionales y las puede

volver disfuncionales. Este tipo de interacciones se sabe está relacionado con la arterioesclerosis y otros procesos patológicos como la disfunción glomerular. Conforme disminuye el Índice de filtración glomerular, aumenta la concentración de proteínas glucosiladas, con su concomitante daño sistémico.

También se ha observado que concentraciones elevadas de glucosa en sangre activan a algunas enzimas proteína cinasas C (PKC) vía la formación de diacilglicerol. El problema es que estas enzimas son reguladores centrales de una gran cantidad de funciones celulares, en general realizan dos funciones importantes: (1) regulan la actividad enzimática intracelular y (2) transmiten señales que llegan a la célula del exterior y le permiten adaptarse a las siempre cambiantes condiciones del ambiente interno. Una de las complicaciones renales disparadas por esta vía es la producción excesiva del factor de crecimiento transformante  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), que estimula la producción de colágeno y fibronectina, lo que afecta la composición y función de la membrana basal glomerular (que sirve de soporte a las células del glomérulo).

Consciente de que este ensayo ha sido llevado más allá de lo que habitualmente es tolerado por un público no especializado (por lo que agradezco profundamente la paciencia de todos aquellos que han llevado la lectura hasta este punto), sólo agregaré que aún ahora existe una buena cantidad de misterio en el siguiente nivel de explicación patológica. A pesar de que Galeno había identificado certeramente al culpable de que todos tengamos que orinar, y de que en su época ya se diferenciaba la diabetes mellitus de la insipidus, la teoría detrás de la patología era decididamente errónea. Los cuatro humores permeaban (como lo siguieron haciendo gracias al genio de Galeno por siglos) la justificación de la salud y la enfermedad. Hoy, a casi diecinueve siglos de Galeno, entendemos estas enfermedades como entidades basadas en problemas endócrinos (muchos de los cuales no fueron mencionados en el presente ensayo), poseemos herramientas farmacológicas indudablemente superiores, pero seguimos probando la orina y diferenciando entre ellas. La diferencia estriba en que hoy tenemos máquinas que la prueban por nosotros y miden con mayor exactitud la concentración de sales y azúcar disueltos en ella. Además, entendemos que no toda presencia de azúcar en la orina es patológica, sabemos que pequeñas concentraciones pueden detectarse en procesos fisiológicos normales (una vez más, no todos ellos fueron tocados aquí). Galeno fue sin duda un genio de la medicina, uno para el cual es difícil encontrar un mortal para compararlo con justicia. Aunque en algunos aspectos fue tradicionalista, es indudable que muy pocos hombres

en la historia han desafiado la ortodoxia con una ingenuidad comparable, tanto porque ni siquiera se les ocurrió cómo hacerlo, porque no lo creyeron fructífero, o porque simplemente no eran tan libres, inspirados y creativos.