

2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La Nefrología es una especialidad moderna, que ha tenido un desarrollo muy reciente y, por tanto, diferente al de la Cardiología, la Oftalmología o la Neurología. Muchas de las referencias históricas que podemos encontrar son referidas al campo de acción que en el momento actual tiene la Urología. Hasta 1950, la mayor parte de la historia se refiere a la fisiología renal, a la histología y a la radiografía renal. Después de 1950, se produce un incremento progresivo de avances científicos y tecnológicos que consiguen la prolongación de la vida de muchos enfermos renales y que constituyen ya el contenido real de la historia de la Nefrología.

2.1. Primeros apuntes sobre las enfermedades renales

Las primeras referencias al riñón y su patología se remontan al antiguo Egipto (1500 a.C.), pero fue Hipócrates de Cos (Grecia) (460-370 a.C.) el primero en conocer y describir diversos cambios macroscópicos sutiles de la orina, que reflejaban determinadas enfermedades específicas en diferentes órganos, fundamentalmente del riñón. Según Hipócrates, ningún otro sistema u órgano del cuerpo humano podía dar más información diagnóstica a través de la inspección como lo hacía el aparato urinario con la orina producida por el riñón enfermo. En el mismo sentido contribuyeron Areteo de Capadocia (120?-200? d.C.) y Galeno de Pérgamo (Asia) (130-200 d.C.), quienes ya trataban la orina sanguinolenta sin cálculos y la hinchazón del cuerpo generalizada, con mezclas de espárragos, apio, comino y pepino en forma de pócimas y ajos e higos cocidos en vino, respectivamente.

Después, y durante muchas centurias, otros médicos seguirían describiendo las enfermedades renales. No podemos obviar tampoco la técnica de la uroscopia, es decir, el estudio visual de las características de la orina, que fue progresivamente hipertrofiada y sobreutilizada en la Escuela de Salerno (Italia) (800-1400), y defendida por Hércules de Sajonia (Padua 1551-1607), que consideraba su utilidad basándose en que los cambios en la mezcla de los líquidos corporales (“humores”) se reflejarían en los cambios de color, turbidez y la presencia de sedimentos en la orina. Este cambio del estudio de la orina en vez del examen del pulso, el mayor signo de valor diagnóstico de la Medicina Griega y Romana, fue el reflejo de la influencia de la Medicina Árabe.

Es preciso recordar que en la segunda mitad del siglo XVII, tres italianos -Marcello Malpighi (1628-1694), Lorenzo Bellini (1643-1704) y Giovanni Baptista Morgagni (1681-1771) -aportaron el conocimiento histológico fundamental para comprender el funcionamiento renal. De esta manera, entró en la historia el término *glomerulus*. Sin embargo, poco a poco, y con el concurso lento y creciente de un buen número de investigadores, se fueron produciendo diversos avan-

ces, hasta que, a finales del siglo XVIII, se habían descrito ya los tres síndromes principales de la enfermedad renal: el síndrome nefrótico (Theodore Zwinger en Basilea, 1722), la nefritis aguda y la enfermedad renal crónica, que entrarían juntas en la historia de la mano de Richard Bright.

En efecto, a principios del siglo XIX, el médico Richard Bright, de Bristol (Inglaterra) (1789-1858), fue el primero en relacionar la presencia simultánea de albuminuria, la hinchazón del cuerpo (hidropesía) y la lesión del parénquima renal, identificando así un nuevo tipo de enfermedad, que relacionaba signos clínicos con alteraciones químicas de la orina y cambios estructurales de los riñones. La observación clínica se relacionaba con pruebas de laboratorio muy sencillas. La necropsia, por último, permitía evidenciar las alteraciones estructurales del riñón, según el criterio anatomoclínico que Bright llevó a un nuevo escenario, el de la anatomía patológica renal.

Bright fue también el primero en descubrir la relación entre hipertensión y riñón, y todo ello configuró la denominada “enfermedad de Bright” (o nefritis), que se convertiría en una entidad frecuente, y término clave para referirse a todas las enfermedades renales parenquimatosas; este apelativo se seguiría utilizando hasta bien entrado el siglo XX.

Poco después, los alemanes Ernst von Leyden (1832-1910) y Ludwig Traube (1818-1876) postulaban que el riñón era el órgano clave en la patogenia de la hipertensión, y describieron la asociación entre enfermedad cardíaca y enfermedad renal.



Algo más tarde y gracias a la contribución de Thomas Addis y de Warfield T. Longcope, en Estados Unidos, y de Arthur Ellis y Clifford Wilson, en Inglaterra, se observaría que los patrones de evolución de las “nefritis” hacia la insuficiencia renal avanzada eran diferentes, en según que casos. Sin embargo, al no poder realizar biopsias renales que permitieran el estudio previo, les resultó tremendamente difícil analizar el camino hacia la insuficiencia renal estudiando el riñón en la fase final de la enfermedad. La realización de biopsias renales, como se verá más adelante, permitiría los estudios histológicos del riñón gracias a la contribución previa de notables investigadores.

2.2. Breve historia de la fisiología renal

No debemos omitir los descubrimientos de los ingleses William Bowman (1816-1892) sobre la circulación sanguínea a través del riñón, Ernest Henry Starling (1866-1927), descubridor de la función de la pared capilar, de la presión oncótica y de la “ley del corazón” que lleva su nombre, y Ernest Basil Verney, que estudió el papel de la osmolaridad de los compartimentos líquidos del organismo y describió los “osmorreceptores”, que llevan también su nombre.

Uno de los precedentes en el desarrollo de la fisiología renal, y muy poco conocido, vino de la mano del francés Leo Ambard (1876-1962) que, con su intento de relacionar la excreción cuantitativa de urea con el contenido de urea en la sangre, trazó en 1912 el camino para llegar a la fórmula moderna del aclaramiento. Trabajaba en el laboratorio del Departamento de Urología del Hospital Necker en París, donde desarrolló la denominada “constante de Ambard”, al pretender medir la función renal global mediante la relación entre la urea del plasma y su excreción por la orina. La idea era muy brillante, pero su formulación práctica, complejísima. La constante de Ambard (K) era igual a P (concentración plasmática de urea) / UV (volumen de orina emitido en 24 horas), y su valor normal era de 0,08. Cuando se elevaba por encima de 0,20 se consideraba que aparecería uremia tras una intervención quirúrgica.

Sin embargo, no hay duda de que ha sido extraordinaria la contribución americana al estudio de la función renal normal y anormal y, así, podríamos distinguir el concepto de aclaramiento de Donald Dexter Van Slyke (quien concedió el descubrimiento inicial al francés Ambard), que fue la base para que más tarde, ya en 1937, Homer Smith desarrollara los métodos de medida de la filtración glomerular con inulina y el flujo plasmático renal con paraminohipúrico en su *The Physiology of the Kidney*. Este concepto de aclaramiento fue también básico para facilitar las investigaciones de Robert W. Berliner sobre la excreción de potasio y las de Robert F. Pitts acerca de los mecanismos de acidificación urinaria. Por aquel entonces, ya Alfred N. Richards había realizado sus estudios pioneros de micropunción de glomérulos de anfibios y demostrado el proceso inicial de la ultrafiltración en la formación de la orina y continuó sentando las bases de la reabsorción tubular, y Eli K. Marshall había demostrado la función secretora de los túbulos renales.

Posteriormente, los laboratorios de fisiología renal fueron aportando importantes avances sobre las funciones endocrinas del riñón.

2.3. Avances basados en los estudios previos

2.3.1. La biopsia renal

Uno de los más importantes avances en el campo de la nefrología fue la introducción, a partir de 1950, de la biopsia renal percutánea. Ya a principios de siglo, George M. Edelbohl había realizado en Nueva York (1904) biopsias renales mediante técnica quirúrgica. Más tarde, mediante punción percutánea con aguja gruesa y aspiración las llevaron a cabo Poul Iversen en Copenhague (1939) y Nils Alwall en Lund (Suecia) (1944), aunque sus experiencias no se publicaron hasta 1952, dos años más tarde de que Antonio Pérez-Ara, un patólogo del Hospital Militar de La Habana (Cuba), describiera la práctica de una biopsia renal percutánea en una revista local de poca difusión. Posteriormente, varios grupos siguieron su ejemplo.

En España, la Fundación Jiménez Díaz empezó a efectuar biopsias renales quirúrgicas a mediados de los 50, pero hubo que esperar al año 1958 cuando, en la *Revista Clínica Española*, se publicó el primer artículo que comunicaba la experiencia española, cuyos primeros firmantes eran Alfonso de la Peña Pineda (1904-1971) y Vicente Gilsanz García (1911-1992) a la sazón, catedráticos de Urología y de Patología y Clínica Médicas de la Facultad de Medicina de Madrid, respectivamente.

2.3.2. Los inicios de la diálisis: la hemodiálisis y la diálisis peritoneal

2.3.2.1. La hemodiálisis

El mecanismo de la diálisis fue descrito en 1861 por Thomas Graham, un profesor de química en el *University College* de Londres, quien demostró el paso de solutos a través de una membrana semipermeable obedeciendo a gradientes de concentración. Graham propuso el nombre de diálisis a este proceso fisicoquímico. El primero en aplicar este efecto a la extracción de solutos de la sangre fue John Jacob Abel (1857-1938), profesor de Farmacología en la Escuela de Medicina Johns Hopkins, y sus colegas Leonard Rowntree y Bernard Turner. Ellos construyeron lo que denominaron “aparato de vividifusión”, en el que, utilizando tubos huecos de colodión como membrana de diálisis, fueron capaces de extraer de la sangre de animales de experimentación sustancias tóxicas previamente administradas (salicilato y fenolsulfoftaleína). Con ocasión de un viaje de John Abel a Londres, un desconocido periodista del *Times* sería el primero en acuñar el término de “riñón artificial” para denominar a este artefacto.



No fue hasta 1924 cuando, tras numerosos experimentos en animales, el alemán George Haas realizó en la Universidad de Giessen (Alemania) la que sería la primera hemodiálisis humana en un paciente urémico, aunque sin éxito.

El verdadero inventor del riñón artificial se considera que fue el médico holandés Willem Johan Kolff, en las poblaciones (1940) de Groningen y Kampen (Holanda), quien utilizando un largo tubo de celofán enrollado en un cilindro de aluminio, “el tambor rotatorio”, que giraba en el interior de un recipiente lleno de líquido de diálisis, realizó varios intentos premonitorios y logró salvar la vida de una paciente con insuficiencia renal aguda. Esto sucedía en la Europa asolada por la Segunda Guerra Mundial (1939-1945), lo que impidió el conocimiento mutuo entre este pionero y los investigadores Nils Alwall en Suecia y Gordon Murray en Toronto que, con diseños similares, llegaron a realizar sesiones de hemodiálisis con éxito muy poco después.

A partir de este momento, y durante las décadas de los años 40 y 50 se perfeccionaron estos sistemas que permitían separar la sangre de un líquido para la diálisis, los dializadores; en 1960 Wayne Quinton y Beldin Scribner, de Seattle,

introdujeron el *shunt* arteriovenoso, y en 1964, James Cimino, Michael Brescia y Keith Appel la fístula arteriovenosa, que abrieron una nueva fase en la hemodiálisis clínica, ya que proporcionaba el acceso para la hemodiálisis repetida a largo plazo, abriendo la puerta a la terapia de sustitución de la función renal. En las últimas cuatro décadas se produjeron importantes avances en la técnica de la hemodiálisis: mejoras en la biocompatibilidad de las membranas de diálisis y del diseño de los dializadores, el control volumétrico de la ultrafiltración, la sustitución del acetato por el bicarbonato como tampón, mejoría y sofisticación de sistemas que permitieron el estudio de aclaramientos *online*, la diálisis isotérmica, el control de la conductividad adaptada a cada paciente, membranas de alto flujo y alta permeabilidad, y modalidades convectivas como la hemofiltración y la hemodiafiltración.

Es difícil destacar, entre los profesionales que dedicaron toda su vida a los enfermos renales, a alguien en concreto. Pero si alguien merece ser mencionado especialmente es David N.S. Kerr, que desarrolló su labor en Newcastle Upon Tyne (Reino Unido), fue referencia de todos los Servicios de Nefrología en Europa, creador de la EDTA, preceptor de muchos nefrólogos españoles y colaborador de nuestra revista *Nefrología*.

2.3.2.2. La diálisis peritoneal

La membrana peritoneal fue usada mucho antes que el primer riñón artificial, cuando Georg Wegner realizó los primeros experimentos en animales en Berlín en 1877. Fue realmente el americano Tracy Putnam, también de la Johns Hopkins, y colega de John Abel, quien mejor estudió sus posibilidades en un soberbio artículo intitulado "El peritoneo como una membrana de diálisis". Sin embargo, el primer informe de diálisis peritoneal como procedimiento terapéutico en el hombre fue dado a conocer por Georg Ganter en 1923 en Würzburg (Alemania).

Finalizada la Segunda Guerra Mundial, en 1946 Jacob Fine, Howard Frank y Arnold Seligman publicaron, en Boston, el primer caso de recuperación de un paciente con insuficiencia renal aguda con la técnica de diálisis peritoneal. Asimismo, el primer caso de un paciente con insuficiencia renal crónica tratada con éxito mediante diálisis peritoneal intermitente se comunicaría en 1960 por Richard Ruben y Paul Doolan, recién descrita por Morton Maxwell su sencilla técnica del "frasco colgante" que facilitaba enormemente la realización de la diálisis peritoneal.

Quince años después, en 1975, Jack W. Moncrief, Robert Popovich y Karl D. Nolph reevalúan los tiempos de permanencia del líquido dentro del abdomen y consideran que los pacientes pueden atenderse a sí mismos en su domicilio, surgiendo así la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), que revoluciona realmente esta modalidad de diálisis.

En los años siguientes se fue mejorando la técnica hasta que, finalmente, en 1981 se introdujo la diálisis peritoneal automatizada (DPA), que permite intercambios nocturnos mientras el paciente duerme y durante el día mantiene un prolongado intercambio diurno.

2.3.3. El inicio del trasplante renal

La historia científica de los trasplantes empieza en el siglo XIX con muy diversos experimentos sobre implantes de tejidos, a los que siguieron, hasta mediados del siglo XX, repetidos fracasos en los primeros intentos de trasplante de riñones, procedentes tanto de donante fallecido como de donante vivo, en Francia y en Estados Unidos. Algunos de estos primeros trasplantes obtuvieron un cierto grado de función inicial, pero en ningún caso se logró mantener la función a medio plazo.

En junio de 1950, un cirujano de Chicago, Richard Lawler, extrajo un riñón de un paciente que había muerto por una enfermedad hepática y lo trasplantó a una paciente de 44 años que padecía uremia por poliquistosis renal. Diez meses después, se produjo el rechazo. En 1951, en Francia, Charles Dubost y Marcel Servelle realizaron ocho trasplantes renales, cinco de ellos obtenidos de los cadáveres de asesinos ejecutados en la guillotina y René Küss, bajo la dirección de Jean Hamburger, llevó a cabo en el Hospital Necker de París tres de donantes vivos. Todos terminaron en rechazo.

El verdadero éxito llegó en 1954 en Boston, donde el equipo integrado por George Thorn, Francis D. Moore, Joseph Murray, J. Hartwell Harrison y John P. Merrill consiguió realizar el primer trasplante que verdaderamente funcionaría a largo plazo (8 años) entre dos gemelos idénticos. Todos los implantes de riñones de donantes relacionados, incluidos los nueve llevados a cabo por el magnífico cirujano David Hume, dejaron de funcionar a corto plazo.



Estos primeros intentos, a los que fueron siguiendo otros, se acompañaron de numerosas investigaciones sobre la respuesta inmunológica, el desarrollo de diferentes métodos de lucha contra el rechazo y medicaciones inmunosupresoras, y de la descripción de los sistemas inmunes de histocompatibilidad, además de los avances en las técnicas quirúrgicas.

En España, los primeros trasplantes renales se intentaron a principios de la década de los 60, pero sin éxito. El primer trasplante renal que logró restablecer con éxito la función renal del paciente tuvo lugar en el año 1965, en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Hoy día, España realiza cerca del 9% de los trasplantes renales que se hacen en el mundo. Esta importante evolución cuantitativa registrada en el último cuarto de siglo no ha sido producto de la casualidad. En ella han influido multitud de factores científicos, legales, económicos

y organizativos, algunos de los cuales obedecen a particularidades de nuestro país, y otros, en cambio, son comunes al desarrollo de esta opción terapéutica en el conjunto de los países occidentales.

Sin embargo, ninguno de estos factores hubiera sido suficiente sin la asunción con entusiasmo de esta tarea por parte de una serie de colectivos profesionales (nefrólogos, urólogos, inmunólogos...), que difundieron la «cultura del trasplante» por toda España, creando la conciencia de que era preciso detectar donantes en muerte cerebral y establecer la infraestructura para que esas donaciones llegasen a buen término.

Ninguno de los programas de trasplante de órganos sólidos extrarrenales habría alcanzado ni remotamente la pujanza actual sin esta primera «siembra» que, años más tarde, permitiría pasar de la extracción renal a la multiorgánica.