

Er gibt, eine Pathologie auf Grund direkter Ansteckung durch Sputum zu; die Ansteckung kann durch das Blut erfolgen; es ist aber selten, dass der Kehlkopf auf lymphatischem Wege infiziert wird. Die Kehlkopf-Tuberkulose entwickelt sich parallel zur Lungen-Tuberkulose und die Lesionen stimmen an beiden Orten überein, und die Arten der Kehlkopf-Tuberkulose fallen mit denselben Arten der Lungen-Tuberkulose zusammen.

Die klinischen Formen sind verschieden und entwickeln sich nicht immer in gleicher Weise, sondern nehmen oft sehr verschiedene Formen an, oder was noch häufiger vorkommt, eine Form verändert sich und nach von Anbeginn bis Ende in ihren Phasen.

Ein Cyclus von Infiltration, Ulceration, Vegetation und Necrosis ist nicht sicher.

Die erste Lesion kann verschiedener Natur sein: durch Infiltration, fibroser Natur, destruktiver Natur oder necrosiver Natur.

Die verschiedenen Erscheinungen der Lungen-Tuberkulose den Körper in einem Masse vergiftet hat, dass die Hemolyse ein Fehlen der Verteidigung des Kehlkopfes herbeigeführt hat, die bis dahin aufrecht erhalten worden war.

Am Anfang ist die Diagnose schwierig und gibt zu Verwechslungen Anlass mit chronischem Kehlkopf-Katarrh, Verdickungen, syphilitischen Erscheinungen, papillomatöser oder epithelialer Neoplasie. Es ist ein eingehendes lokales Studium erforderlich und die Lesions-Erscheinungen müssen analysiert werden, wie auch deren Pluralität, Verschiedenartigkeit, Asymetrie, des Fehlens der Lebenskraft, usw.; es müssen bakteriologische und hämatische Untersuchungen angestellt und Reaktionen auf Tuberkulin gemacht werden.

Die absolute Behandlung dieser Krankheit in allen ihren Formen ist Ruhe für die Stimme und den Körper; den geschwürartigen und fibrösen Formen sind Tuberkulin oder Sanocrisin oder andere Spezialitäten angezeigt.

## PATOGENIA DE LOS ACCIDENTES URÉMICOS <sup>(1)</sup>

por el profesor

A. RÉMOND

Catedrático de la Facultad de Medicina de Toulouse

Es clásico dividir los accidentes urémicos en nerviosos, respiratorios y digestivos. Cada una de estas categorías comprende formas agudas y crónicas, y múltiples subdivisiones relativas a las diversas modalidades clínicas que pueden entrar en el cuadro de cada capítulo.

Las formas agudas por su brutalidad, por la asociación de las diversas consecuencias del bloqueo del riñón, consecuencias tanto de orden azotémico como de orden clorurémico, son de estudio menos interesante para nosotros que las formas crónicas. La deplección sanguínea copiosa, la dieta hídrica azucarada—algunas horas que pueden ganarse así—en los accidentes renales de la escarlatina, en la eclampsia, en ciertas intoxicaciones, permiten ver como la forma patológica recorre la totalidad de su ciclo y termina bien con la muerte, bien con la curación, o más frecuentemente aún con la persistencia de algunas lesiones y el paso al estado crónico.

Este estado es por otra parte el resultante de las formas lentas de la destrucción renal, y a fin de

cuentas, ya se trate de secuelas de una inflamación aguda del parénquima renal o de la disminución progresiva por la influencia de causas múltiples: alcohol, plomo, gota y sobre todo sífilis, del valor funcional de dicho parénquima, la resultante es la misma. Se reduce desde el punto de vista clásico a dos formas: la cloruremia y la azotemia. A esta clasificación, verdaderamente digna de la época en que la anatomía patológica estaba aún en la infancia, se reducen los datos de la ciencia oficial. Las grandes distinciones de BRIGHT, de CORNILL, etc., la oposición clínica entre las consecuencias del gran riñón blanco y las del pequeño riñón rojo, han quedado admitidas. Pero la multiplicidad de formas intermedias a esas grandes clases de lesiones, han, poco a poco, conducido al desinteresamiento por la clínica, cansados de ver las verificaciones de autopsia contradecir las precisiones anatómicas que creían poder formular en presencia de los accidentes observados.

Parece que ese abandono del cuidado que tenían los maestros del fin del siglo último, en referir las formas mórbidas a las formas anatómicas, no haya sido debido sino a que la complejidad del problema se encontraba de tal modo, que entre estos dos términos: lesiones y síntoma, estaba intercalada una multitud de otros elementos de los cuales no se habían buscado ni la causa ni los efectos.

Sólo diré una palabra de los accidentes que se han reunido bajo el nombre de cloruremia. Todos conocéis la teoría de ACHARD.

Teoría de ACHARD.—ACHARD ha sido conducido a su concepción por las experiencias de HALLION y CARRION, de DASTRE y LOYE; por la observación de CHAUFFARD, a propósito de un enfermo que padecía de ictericia infecciosa, cuyo peso aumentaba después de cada inyección de suero artificial y que acabó por tener un verdadero edema. Junto con LOEPPER esclareció el mecanismo de la auto-regulación sanguínea; demostró que este mecanismo estaba asegurado por el funcionamiento de las glándulas del organismo, especialmente por el riñón; que cuando este órgano estaba alterado, la eliminación debilitábase por esta vía, la sangre rechazaba a los tejidos las substancias que le sobraban y que, a su vez, solicitaban agua de dilución. El edema se hallaba así constituido.

Resumiendo en el *Journal Médical Français* (1914), su patogenia de los edemas, ACHARD reconoce como causas esenciales de la extravasación sanguínea, la exagerada porosidad de las paredes vasculares y de las membranas conjuntivas; la plétora circulatoria local determinada por la estancación y la hipertensión; en fin, la atracción ejercida en los tejidos por la presencia de un exceso de moléculas normales o extrañas. Entre las substancias que pueden existir en exceso en la sangre, está en primer lugar el cloruro de Na, en virtud de su abundancia en la alimentación, de su acarreo en aumento de las necesidades del organismo; además es una parte integrante de la fórmula de los humores. Gracias a la facultad que tiene de moverse fácilmente, se encarga de restablecer una concentración molecular o un equi-

(1) Conferencia dada en el Instituto Médico-Farmacéutico, de Barcelona.

librio químico comprometido. El cloruro de Na entra en la composición de todos los edemas: la retención salina comprobada cuando se establece, es equivalente a la cantidad aprisionada en la serosidad. Sólo, el cloruro no hace edema. La retención seca que se observa en el curso de un gran número de enfermedades no es más que un edema potencial; es indispensable que el agua asegure la dilución de esta sal. Esta agua procede de las ingestiones repetidas, y afluye progresivamente a los puntos donde está la retención salina.

ACHARD admite aún en los tejidos la existencia de factores indeterminados (factores intersticiales) probablemente de una naturaleza lipóidica cuyo efecto es retener el agua y los cloruros.

Se asiste, de modo parecido, a la producción de edema por retención de sustancias diferentes al cloruro. ACHARD y PINSSEAU han visto aparecer en dos enfermos atacados de azotemia, una infiltración bajo la influencia de ingestiones repetidas de urea; se sabe, por experiencia, que las inyecciones intravenosas hipertónicas de sulfato de sosa, producen edema, siendo así que lógicamente tendría que haber solicitud de agua de los tejidos en los vasos para devolver la isotonia de la sangre, el bicarbonato de sosa absorbido de una manera prolongada y el sulfato de magnesia a fuerte dosis han realizado hidropesias. WIDAL niega todo poder edematógeno de estos cuerpos y cree que su papel se limita a hacer el riñón menos permeable a los cloruros.

\* \* \*

A esas ideas de ACHARD por las cuales no sabría negar que profeso un respeto tanto más grande cuánto que és más amistoso, VALLERY RADOT ha contribuido también estudiando el modo de eliminación de los cloruros y ha enseñado que los cloruros ingeridos en exceso se eliminaban por grados; cuando éstos se prolongan antes de que la eliminación asegure la expulsión total de los cloruros ingeridos, el individuo aumenta de peso. Hay retención profunda de líquido que puede, por otra parte, constituir edemas aparentes que persisten si se hace imposible la eliminación.

Pero también VALLERY RADOT ha dado, como ACHARD, con casos en que los cloruros se acumulan en la sangre sin que el peso aumente, y VALLERY RADOT llega, como su maestro, a la concepción de la retención seca.

En cuanto a la eliminación en escalones, afirma seriamente que es una «manifestación de la ley del equilibrio que rige los fenómenos biológicos». He buscado la frase en BARTHEZ y he creído encontrarla.

Eso no basta, por otra parte, para explicar numerosos fenómenos.

La teoría se encuentra invalidada, primeramente, por la experiencia de RAVIER, quien ligando las patas de la rana no comprueba edema, que aparece si se corta el ciático. El sistema nervioso interviene de una manera particularmente activa en la propiedad que tienen los tejidos de fijar o no los cloruros.

Se encuentra una nueva contradicción en ciertas flegmasias. En la neumonía franca aguda, del primer día hasta la defervescencia, el enfermo no elimina cloruros; los retiene y no presenta edema. Que los retiene lo prueba la cloruremia intensa que se manifiesta desde que baja la temperatura. Las cifras de eliminación cotidiana, de 30 a 40 gramos de cloruro de sodio no son en ningún modo excepcionales, y eso durante cinco o seis días. Siendo de diez la cifra de eliminación normal, esto representa una retención sanguínea de 150 a 200 gramos de cloruro de sodio notablemente superior a la que se comprueba en la sangre de los clorurémicos. Se comprende que estos encierren sus cloruros en sus tejidos, pero nada nos explica, en esta teoría, qué hacen los neumónicos de su exceso de sal. Nada que no sea precisamente esta complejidad de lesiones anatómicas que siempre se encuentran, y que hace que no solamente en las grandes nefritis epiteliales, sino que en las grandes esclerosis linfáticas más acusadas, no hay otra cosa que un predominio de lesiones sobre tal o cual sistema, sin que se pueda admitir la integridad absoluta de los otros.

¿Cómo debemos concebir estas relaciones entre las lesiones? Cualesquiera que sean las afirmaciones que han sido formuladas en estos últimos años, no podemos descuidar el hecho anatómico. El riñón está netamente dividido en un sistema arterial y un sistema epitelial. Que sea éste glandular, ya daré luego razones por las cuales creo que este epíteto debe rehusársele. El riñón no es ningún grado comparable con los órganos glandulares ordinarios. Las células no poseen función secretoria porque no tienen, como demostraré función harmónica, y si la segunda puede existir independientemente de la primera, la primera no existe nunca sin incluir la segunda. La secreción interna existe a menudo sola, pero toda secreción externa, toda actividad celular creadora de un elemento químico que le es propio, tiene como corolario el paso a la sangre de una substancia endocrina. La función renal parece ser de orden físico.

Nada de función glandular de los epitelios renales; una sencilla función excretoria, discriminadora de las substancias acarreadas por la sangre. Un sistema arterial, aparato de filtración bajo presión y que al mismo tiempo regulariza esta presión al pasar por el glomérulo para permitir en seguida a la sangre el asegurar la función epitelial y alimentar los elementos; tal es, en total, el esquema de la función renal. Cuando los epitelios están destruidos, en la nefritis cantaridiana aguda, el líquido que sale del glomérulo es retenido por el tapón cilíndrico, y la filtración glomerular se para. Cuando el glomérulo ha llegado a la degeneración esclerosa en el riñón brightico los epitelios alimentados por la arteriola eferente, mueren por inanición y su función se suprime. No existen, pues, casos en los cuales glomérulo y epitelios no estén, quién más, quién menos, atacados. A la descamación fuerte de los epitelios corresponden la albuminuria en gran cifra de 15 a 35 gr. por litro, los orines escasos, las cloruremias; a la esclerosis glomerular: las albumi-

nurias ligeras de algunos centigramos, la poliuria y la azotemia. Pero hay siempre un mínimo de retención azoada o clorurada. A la retención azoada corresponde necesariamente una intoxicación, por consiguiente, una modificación del equilibrio en la alimentación del sistema nervioso, y no puede dejarse de pensar, que a este ataque ligero del sistema nervioso obedece el fenómeno complejo del edema secundario a la cloruremia por la insuficiencia epitelial fuerte. En desquite, gracias a la desaparición parcelaria y sucesiva de los tubos en el curso de la arteritis obliterante del brightismo, se deben las retenciones cloruradas mínimas y los edemas fugaces de la nefritis crónica.

¿Cuáles son, pues, estos venenos cuya retención favorece la lesión glomerular? ¿De dónde vienen? ¿De qué modo contribuyen a la forma que presentan los accidentes del brightismo?

La mitad aproximadamente de la toxicidad pertenece a las sales de potasa. Las investigaciones que hicieron mis viejos maestros FELTZ y RITTER, de la Facultad de Estrasburgo, hacia 1873-74, refugiados en Nancy por la guerra del 70, les permitieron reconocer la toxicidad particular de las sustancias potásicas. Tres series de seis perros recibieron: la 1.ª, agua; la segunda, carne hervida; la tercera, caldo hecho con esta carne. Los perros sometidos a caldo fueron los primeros en morir, siguiéronles los del agua y los alimentados con carne sobrevivieron sin detrimento. Llevando más lejos su experiencia, FELTZ y RITTER establecieron que la potasa contenida en la carne y arrastrada por el caldo, representaba poco más o menos la mitad de la toxicidad de este líquido. Al lado de la potasa se encontraban diversas sustancias orgánicas, azoadas, pero solubles en el agua hirviendo. Esta potasa y estas sustancias son las que se encuentran en la orina. A este conjunto de elementos debe la orina su toxicidad.

Los elementos orgánicos son la urea y otros diversos cuerpos: ácido úrico, creatina, creatinina, xantina, hipoxantina, leucina, alanina, adenina, guanina, guanidina, etc.

La urea no es tóxica; es diurética, pero presenta un umbral de eliminación, que no pasa mucho de 55 por 1000. Por otra parte, raras veces alcanza esta tasa. Pero este dintel puede bajar y llegar a una cifra notablemente inferior. Este umbral es función de las alteraciones del riñón, cualquiera que sea el origen arterial o celular, y su baja permite comprender que la urea se halla retenida en la sangre. Su presencia en exceso, característica de la azotemia de WIDAL, no debe, pues, ser considerada como susceptible de tener una acción tóxica propia, sino como siendo la señal de un estado renal que favorece la retención de las otras sustancias tóxicas que acabamos de enumerar. Estas sustancias, llamadas bases púricas, no son todas más susceptibles que la urea de provocar por ellas mismas, accidentes patológicos, pero están al lado de otras cuya acción es más temible. Así es que la creatina es inofensiva, pero la creatinina constituye un elemento importante de intoxicación. La creatinina existe en la sangre en una proporción bastante notable en estado normal:

sobre 1,5 por 1000, según FONTEYNE y INGELBRECHT (*Ann. de Médecine*, Dic. 1923). Cuando la creatinina llega a 3,40 por 1000 el pronóstico es francamente malo, y su presencia sobre 2 g. 50, indica una insuficiencia renal grave. La creatininemia sería, por otra parte, mucho más independiente del régimen que la uremia. Esta última puede hacerse bajar gracias a un régimen hipoazoadado, pero no pasa lo mismo con la creatininemia, y la dosificación de la creatinina, puede revelar lesiones que la de la urea no pondría en evidencia.

FREDERICO y BROUHA (*C. S. Soc. Biologie*, 1923 p. 665) han mostrado que la leucina, la alanina, la valina, tenían la propiedad de provocar una dilatación vascular de los vasos del riñón, y que bajo su acción, el trabajo de las venas renales y de la ureteres aumentaba igualmente en notables proporciones. Es posible que la polaquiuria y la poliuria de las retenciones azoadas crónicas puedan atribuirse a la acción de estas sustancias retenidas en la sangre.

La guanidina es francamente tóxica. A su acumulación en la sangre se deben los fenómenos de tetania con que sucumben los animales privados de sus paratiroides. La guanidina constituye una parte importante de la masa de productos azoados cuyo conjunto se aprecia por la cifra del nitrógeno residual. Insistiremos acerca de esto en otro lugar, pero podemos indicar desde ahora que esta proporción puede oscilar cosa de un tercio.

El ácido úrico, según JEANBRAU, parece desempeñar un papel análogo al de la creatinina (*Journal d'Urologie*, abril 23). El riñón sería impermeable al ácido úrico antes de serlo para la urea. Así la uricemia de alarma precede a la azotemia de alarma, y constituiría el más fiel testimonio de la insuficiencia renal en su principio. Esta diferencia en la facilidad relativa de las bases púricas y del ácido úrico permite comprender la larga duración de los períodos durante los cuales el ácido úrico se acumula sólo en el organismo antes de la aparición de los fenómenos terminales en los gotosos. Verdad es que una eliminación compensadora se hace por medio de los tejidos, lo cual aumenta la duración de la resistencia.

El ácido úrico y un gran número de purinas penetran por la vena porta. Su llegada se anuncia por una reacción de defensa del hígado cuya actividad se manifiesta por un aumento de la colessterinemia. Por otra parte, mucho antes de que la constante de AMBARD anuncie una azotemia, por poco que pueda apreciarse, la cifra de la colessterina crece proporcionalmente a la del ácido úrico en la sangre; a 0,10 de ácido úrico corresponde una cantidad mediana de 2 gr. 25 de colessterina (para nosotros de 1,50). (TROISIÉ, *La médecine*, 1922, p. 772). El hígado goza de una propiedad uricolítica muy pura. La colessterina parece favorecer, por otra parte, la fijación del ácido úrico en los tejidos y esto en proporción de 8 gr. 30 de colessterina por gr. 90 de ácido úrico en los tofos.

El hígado desempeña el papel de un órgano de defensa importante, no tan sólo ante sustancias traídas por la vía alimenticia, sino también frente

a las que circulan por la sangre, productos de la destrucción de materias azoadas; y es imposible no ver en el anuncio paralelo de la colesiterina y del ázoe residual en los primeros períodos de la azotemia, una reacción análoga a la que determina la uricemia experimental. El punto de partida de la intoxicación reside evidentemente, en la insuficiencia del riñón, pero los accidentes que anuncian esta última aparecen tanto más tarde cuanto que la defensa hepática se continúa por más tiempo. Por otra parte, hemos podido mostrar junto con COLOMBIÈS (*Sociedad médica de los Hospitales*, 1926, número 24, p. 1175), que el valor de esta defensa podía ser apreciado de un modo relativamente exacto, siguiendo las modificaciones del cociente colesiterina,

N. residual habiendo estado dosificado el nitrógeno residual en el suero de la sangre. Mientras este cociente sobrepasa 11 o 12, el pronóstico queda favorable y la situación del enfermo es justificable de una terapéutica activa. A una disminución de cociente corresponde una agravación del pronóstico que llega a ser completamente grave con un fin fatal y cercano cuando el cociente alcanza 2.

Al lado del hígado, paralelamente y más bien sinérgicamente con él, otros órganos, glándulas de secreción interna, desempeñan un papel importante en la defensa contra la intoxicación de origen renal. Voy a señalar primeramente el tiroides, cuyo extracto, inyectado en la circulación, aumenta notablemente la resistencia del organismo para los venenos contenidos en el suero de un individuo en estado de uremia. Si la excitación del tiroides ha durado varios días, la resistencia puede alcanzar el triple de la resistencia normal; y es ya superior de un cuarto después de una excitación de algunas horas. (Investigaciones MINVIELLE y RÉMOND, *Academia de medicina*. 1917, 23 enero, 6 febrero, 6 marzo, 10 abril). Pero la excitación tiroidea no se limita sólo a esta acción antitóxica, sino que aumenta notablemente la resistencia del parénquima renal. Una dosis de cantaridato de sosa determina en un animal observado una lesión marcada del riñón; una palidez del tiroides; una abundante exudación de la substancia coloide fuera de las vesículas, que están pequeñas y alteradas, y una congestión acusada de los paratiroides externos; mientras que el animal que ha recibido previamente inyecciones de extracto tiroideo durante varios días, o sobrevive a la administración de la misma dosis de veneno ponderablemente proporcional o, si es sacrificado, presenta discretas lesiones del riñón, un aumento considerable del tiroides que está rosado con vesículas normales y sólo algunas hemorragias extra-vesiculares. Las lesiones del riñón son mucho menos acusadas.

Se obtienen resultados análogos, pero mucho menos notables, estimulando la función supra-renal. La resistencia de los animales que han recibido el extracto epinefrítico parece quedar aumentada en un 20 % según la duración de la supervivencia; las lesiones renales son menos acusadas, pero especialmente hay una gran diferencia entre la resistencia

del tiroides de los animales tratados, que siguen casi en buen estado, y las de los animales sólo observados, que presentan graves alteraciones vesiculares.

He hecho ya más arriba alusión al papel del paratiroides en el metabolismo de la guanidina. Asociando la acción de la excitación hormonal del paratiroides a la del tiroides con la inyección del cantaridato de sosa, hemos obtenido resultados análogos a los que acabo de reseñar a propósito de la excitación tiroidea sola. Invertiendo el orden de las inyecciones, es decir, haciendo penetrar antes el cantaridato de sosa y tres horas después el extracto tiro y paratiroideo, hemos visto que los animales observados sucumbían con una azotemia de 1 gr. 59 de urea por litro, y el animal tratado ha tenido que ser sacrificado; no presentaba más que una azotemia de 0 gr. 60, las alteraciones tiroideas ofrecidas por el testigo eran notablemente más intensas.

Las modificaciones aparentes de la reacción parenquimatosa del riñón bajo la influencia de la estimulación tiroidea permitían pensar, como se ha supuesto a menudo, que el riñón mismo gozaba de una función antitóxica propia, y que la estimulación hormonal de este órgano aumentaría en algún modo su resistencia al veneno, tan manifiesta en presencia de una hiperfunción del tiroides. Nada de ello ha habido, y los animales que recibieron el extracto renal se han mostrado mucho más frágiles que los animales observados, los cuales, colocados en las mismas condiciones de intoxicación, han sobrevivido. De este modo se comprueba la ausencia de hormona renal.

Con la luz bastante incierta que estas experiencias producían, era preciso tomar el problema bajo otro aspecto. MINVIELLE y yo, hemos sido de este modo llevados a investigar las modificaciones de resistencia que la tiroidectomía y la paratiroidectomía aisladas o asociadas, traían en los animales privados de riñones. Después de la nefrotiroidectomía la muerte es más rápida y sobreviene en menos de la mitad de tiempo que después de la nefrectomía sencilla. Después de la tiroideo-nefrectomía la muerte llega con una cantidad de urea sanguínea igual a un cuarto, poco más o menos, de la que se encuentra después de la nefrectomía sencilla. No interviene choque, la ablación simultánea alarga la supervivencia, y permite a la urea sanguínea alcanzar una cifra análoga a la que se encuentra después de la nefrectomía aislada.

La supervivencia más larga en la tiro-paratiroidectomía comparada con la tiro-nefrectomía con conservación de las paratiroides, prueba además que el tiroides no funciona solamente como órgano antitóxico, sino que, al parecer, interviene de otra manera. Ya que basta retirar las paratiroides para asistir a una evolución menos rápida de los fenómenos de intoxicación, hay justos motivos para ver en estas glándulas el punto de partida de una acción inhibitoria muy acusada de las supra-renales. La ablación del tiroides y del riñón no determina en las supra-renales más que ligeras señales de reacción. La supra-renal presenta, al contrario,

manifestaciones intensas de hiperactividad después de la ablación complementaria de las paratiroides.

La supresión del tiroides determina la aparición de lesiones renales importantes. No podemos atribuir estas lesiones del riñón a la acción nefasta del paratiroides liberado de la acción del tiroides, ya que la ablación simultánea paratiro-tiroidea, va acompañada de las mismas lesiones renales que la tiroidectomía sencilla.

El tiroides conserva su papel antitóxico por razón a una tercera consideración. La tiro-paratironectomía lleva consigo la muerte más rápidamente que la nefrectomía. Así pues, con las paratiroides y el tiroides no se suprime tan sólo una acción hostil a la defensa supra-renal, sino que con el tiroides se ha suprimido un factor útil a la defensa contra la intoxicación, y este papel, según los hechos experimentales, no pertenece a las paratiroides sino al tiroides.

El tiroides parece modificar o suprimir un papel molesto, desempeñado por las paratiroides sobre las supra-renales, lo que no impide admitir por otra parte, su papel antitóxico contra la uremia. Esta hipótesis corresponde a la teoría general que quiere que exista una asociación estrecha entre el tiroides y el paratiroides, y también al papel regulador atribuido a la primera frente a la nutrición general.

Para investigar si existían suplencias funcionales, que la ablación del riñón hecha al mismo tiempo que la del tiroides y paratiroides impedía se desarrollasen, hemos hecho una serie de experiencias en las cuales la nefrectomía no se practica hasta 48 y 72 horas después de la tiroidectomía.

Hemos comprobado que existían siempre lesiones de los riñones, lo cual acusa claramente un papel antitóxico del tiroides.

Comparemos la duración de la supervivencia y los resultados del análisis de la sangre :

	Nefrectomía	Tiro-nefrec- tómia en un tiempo	Tiro-paratiro- nefrec-tómia	Tiro-nefrec- tómia en dos tiempos
Supervivencia .	77 <sup>h</sup>	34 <sup>h</sup>	68 <sup>h</sup> 5	47 <sup>h</sup>
Urea sangre por litro . . . .	5 g. 97	1 g. 93	5 g. 63	4 g. 74
Cloruros por li- tro . . . .	7 g. 37	8 g. 22	7 g. 31	7 g. 02

La operación en dos tiempos permite pues una supervivencia más larga que cuando se practica en un tiempo. La cantidad de urea es más considerable, lo que demuestra que los fenómenos urémicos son mejor tolerados en la operación en dos tiempos. El estado de las supra-renales es variable; hiperfuncionamiento o falta de reacción. Toda vez que el animal resiste más largo tiempo, es que una intervención nueva ha venido en auxilio del organismo desfalleciente. De hecho sobrevienen mo-

dificaciones en el aparato endocrino después de la tiroidectomía. De SAJOUS hace intervenir aquí la acción de la hipófisis y describe un verdadero nervio hipofiso-supra-renal. Nosotros nos preguntamos si la tiroidectomía no determina una exageración de la función hipofisaria que estimularía entonces la actividad supra-renal; tal vez la hipófisis ya muy activa baste durante algún tiempo para asegurar por sí sola el papel de defensa al que la supra-renal no viene a concurrir sino lentamente, cuando un lapso de tiempo suficiente separa la tiroidectomía de la nefrectomía. Esta defensa viene además a compensar la acción nefasta de los paratiroides, insuficiente sin embargo.

«Creemos, pues, poder hacer intervenir en la patogenia de los accidentes urémicos una acción especial, procedente del aparato endocrino, acción que puede traducirse bien en una mejoría (tiroides) bien en una disminución de la resistencia (paratiroides)».

Las investigaciones de que he hablado hasta ahora comprendían para determinar la insuficiencia renal, el empleo de la cantárida, y las lesiones secundarias observadas en el tiroides, podían, en rigor, ser atribuidas al veneno. Hemos querido poder contestar a esta objeción y hemos investigado que alteraciones de los diversos parénquimas acarrearían la uremia por nefrectomía aséptica. La ablación de los riñones ha sido practicada bien en dos tiempos, bien de una sola vez. La supervivencia ha sido variable: 20<sup>h</sup> - 95<sup>h</sup> - 62<sup>h</sup> - 45<sup>h</sup> - 75<sup>h</sup> - 80<sup>h</sup> - 60<sup>h</sup> o sea un promedio de 64 horas con un promedio de 5 g. 93 de urea o/oo y de 7 g. 87 o/oo de cloruros en la sangre. Hemos encontrado en general las lesiones siguientes :

El tiroides presenta numerosas vacuolas de gran tamaño, llenas de coloides y de paredes aplanadas. Las células de las paredes están descamadas en el interior de las vesículas. La substancia coloidal se encuentra esparcida en los espacios intervesiculares; numerosos focos hemorrágicos.

Los paratiroides externos están muy congestionados, con hemorragias en foco. El hígado es muy grande y el protoplasma celular es granuloso. Las supra-renales son voluminosas. En los dos tercios internos de la capa fasciculada se nota una fina vacuolización de las células, acá y allá de los islotes de necrosis; la capa glomerulada está conservada y cubierta de grasa indeleble. La zona reticulada está muy congestionada.

Al interrumpir por la punción del bulbo la evolución de los accidentes tras un número de horas que varía de 12 a 26 después de la nefrectomía, y cuando los animales no manifiestan aún ningún malestar, se hallan en ellos señales de hiperfuncionamiento tiroídico. El hígado presenta desde muy pronto alteraciones considerables, mientras que el tiroides y las supra-renales no han dejado de funcionar de un modo normal. No había, por otra parte, ninguna relación evidente entre la cantidad de urea contenida en la sangre y la intensidad de las reacciones glandulares, ni el paralelismo necesario entre las lesiones de las diversas glándulas.

Puede decirse, sin embargo, que el tiroides presenta una hiperactividad tanto mayor cuanto más larga es la supervivencia y parece impresionada sólo o especialmente por los productos tóxicos cuya retención es el resultado de la supresión de la función renal.

En fin, si se extirpa el tiroides antes de extirpar los riñones, la supervivencia es menos larga, la cantidad de urea contenida en la sangre en el momento de la muerte no llega a la mitad de la cifra comprobada después de la nefrectomía simple y las supra-renales no han dado muestras de reaccionar en modo alguno que pueda compararse a la reacción que se nota después de la simple ablación de los riñones.

Esta serie de hechos que comprende por una parte la enorme variedad de substancias tóxicas que constituyen la azotemia, y por otra la influencia recíproca de las glándulas de secreción interna, nos permite ahora abandonar la noción del Brightismo, sencilla manifestación de una insuficiencia renal constantemente aumentada, con o sin reacción hipertensiva, y considerar los accidentes urémicos como sometidos a una patogenia extremadamente compleja. A la debilidad o a la insuficiencia del hígado, del tiroides, del paratiroides, debemos pedir la explicación de los fenómenos tan variables que constituyen el conjunto del cuadro clínico. La debilidad renal no precede necesariamente a la de los otros parenquimas; puede serles secundaria. La uremia no es otra cosa que la sintomatología de las insuficiencias endocrinas que reaccionan unas sobre otras, y ciertos síntomas de los más importantes están netamente condicionados por la desaparición de una hormona especial cuyo centro de elaboración parece enmudecer antes que los otros, en la gran sinfonía que constituye la sinergia necesaria de todas estas vías celulares, tan independientes en apariencia. El Brightismo pasa a ser así, una modificación patológica del plasma sanguíneo considerado en todo su conjunto.

Después de esta larga serie de experiencias que fueron posibles sólo gracias a la paciente tenacidad y al alto valor técnico de mi colaborador, el doctor MINVIELLE, necesitaba yo investigar si la clínica no permitiría confirmar las luces que el laboratorio no había dado. Desde el punto de vista tiroideo eran posibles tres hipótesis:

1.<sup>a</sup> El tiroides es un centro de neutralización de los productos tóxicos. Su ablación permite una invasión tan enorme del organismo por estos venenos, que las otras glándulas no tienen tiempo de reaccionar.

2.<sup>a</sup> El tiroides excita la función supra-renal. Obra según eso por mediación de una hormona, en el verdadero sentido de esta palabra. Su ablación al privar a la supra-renal de un estimulante necesario, no permite a esta glándula entrar en acción a tiempo.

3.<sup>a</sup> El tiroides en estado normal obra de una ma-

nera inhibidora sobre alguna secreción antagonista de la supra-renal.

Por otra parte, el paratiroides parecía desempeñar un papel importante en el metabolismo de la guanidina.

La guanidina aparece en cantidad considerable en la sangre de los animales privados de sus paratiroides. Estos animales sucumben, por lo demás, por accidentes tetánicos.

La cantidad de guanidina que se encuentra en la sangre, varía de dos milíg. por 100 cc. en estado normal, a diez milíg. por 100 cc. en los estados azotémicos confirmados. (Ralph MAYOR y WEBER, *Bulletin of John' Hopkins Hospit.* Feb. 1927). La guanidina es hipertensiva. Lo es de un modo permanente y no temporal como la adrenalina.

Se decidió, pues, experimentar la acción de los extractos de estas dos glándulas en la uremia, y empezamos por dirigirnos a la tiroides (MINVIELLE y RÉMOND, *Gaz. des Hôp.* Mayo 1921, p. 645).

Mujer 29 años: bocio-secuelas de fiebre tifoidea.—nefritis-edemas.

A la entrada, 22 Junio—27'3 gr. de albúmina. T. A. 17-10—retraso considerable en la eliminación del azul. Urea sanguínea 1 gr. 28—cloruros 7 gr. 31—del 22 Junio al 13 Julio, inyección de extracto tiroideo.

El 13 de Julio T. A. 14-10. Urea de la sangre: 2 gr. 06. Cloruros 9'65.

Se deja descansar al paciente hasta el 23 de Julio. Se administran entonces dos cachetes diarios de polvos de paratiroidina, tratamiento completado con una inyección cada dos días de extracto paratiroideo hasta el dos de Agosto.

El 13 de Agosto T. A. 18-12. Urea de la sangre 0 g. 94. Cloruros 7 g. 45.

Igual retraso en la eliminación del azul de metileno (9 día).

El 3 de Septiembre, después de 20 días de descanso, se encuentra: Urea de la sangre; 1,18. Cloruros, 7,85 y se reanuda el tratamiento tiroideo para encontrar diez días después: Urea de la sangre; 1,36. Cloruros 8,13.

La urea de la sangre y la retención clorurada aumentaban pues netamente bajo la influencia del tratamiento tiroideo.

Una segunda observación no fué más favorable. Se trataba de un hombre de 58 años, edema de las piernas, disnea, albuminuria T. A. 21-12, ruido de galope, constante de AMBARD 0,073.

Se le administró durante 9 días 0,10 de extracto tiroideo por día en punciones y se comprobaron las modificaciones siguientes: T. A. 14-9, constante 0,289. El enfermo mantenido a régimen lácteo sucumbió 7 días después.

En un tercer caso comprobamos igualmente la elevación de la cloruremia y la de la constante de 0,07 a 0,12.

Habiéndose mostrado por el contrario la acción del paratiroides netamente favorable en la primera observación, hemos buscado cuál era su acción sobre la constante, y hemos hallado:

Variaciones de la constante

	Principio	Después de un tratamiento de 10 días, 2 cachets y 1 inyección de extracto por día	Después de 20 días	Después de un reposo de un mes
I	0,14	0,11	0,10	0,11
II	0,12	0,06	0,10	0,06
III	0,43	0,07		
IV	0,15		0,11	
IV a	1 mes de reposo	0,12	0,09	
V	0,24	0,03		
V a	45 d. de reposo régimen n.	0,20	0,12	

Finalmente, hemos estudiado las variaciones del nitrógeno residual en la sangre, bajo la influencia de idéntico tratamiento, y hemos encontrado:

	Principio	
I	N. urea 0,15	N. residual 0,15, régimen lácteo
II	N. urea 0,17	N. residual 0,50, régimen mixto
III	N. urea 1,62	N. residual 1.52

  

	25 días de tratamiento	
I	N. urea 0,074	N. residual 0,018
II	N. urea 0,41	N. residual 0,20
III	N. urea 0,70	N. residual 0,11

Naturalmente, todos estos enfermos habían quedado en observación varios días antes de comenzar el tratamiento, y su régimen era constantemente el mismo para cada enfermo, leche sola, o bien leche, patatas y frutas.

Después he continuado empleando el tratamiento paratiroideo cada vez que me he encontrado en presencia de azotemias aunque fueran poco acusadas, y he comprobado regularmente que el empleo del extracto y de los polvos de paratiroides permite combatir útilmente la intoxicación urémica. Su eficacia proviene de las modificaciones favorables de la constante de AMBARD; su acción obra principalmente sobre el conjunto de los productos azoados, distintos de la urea contenidos en la sangre.

Teóricamente ahora, si repasamos lo que acabamos de exponer, vemos que la cloruremia no explica la uremia hidropígena.

Es que los líquidos de edema no contienen más que cloruros.

Sabemos que la inyección de albúminas séricas extrañas al organismo, provoca fácilmente accidentes articulares. Luego, la inyección o la reabsorción de serosidad pleural puede en el sujeto mismo, traducirse por accidentes análogos. En fin, GOUGET y MOREAU desde 1912, demostraron que la reabsorción de edemas era susceptible de provocar accidentes análogos y que por consiguiente, estos

líquidos contenían proteínas. Estas proteínas obran sobre el sistema nervioso. Lo comprobamos en los fenómenos convulsivos que acompañan a ciertos edemas. El tuber cinereum presenta un núcleo propio que regulariza el metabolismo. Estando enervado el riñón de un lado y habiendo quedado el otro normal, al punzar el suelo del cuarto ventrículo, en medio del espacio comprendido entre el origen del acústico y el origen del neumogástrico, se obtiene una eliminación de cloruros mucho menos importante por el riñón enervado que por el riñón sano (JAUGMAN y MEYER).

Llegamos, pues, a concebir la retención clorurada como el resultado de la acción frenatriz de las toxinas sobre el sistema nervioso, y llegamos a concebir la uremia como una perturbación poliglandular cuyas manifestaciones están condicionadas por la acción neurótropa de cierto número de elementos tóxicos diferentes. No he aportado más que un solo capítulo de este conjunto, pero el valor de la acción del paratiroides basta por sí solo para autorizar el concepto general que acabo de exponer.

El tratamiento paratiroideo, por último, demuestra clínicamente la importancia uremígena de otra insuficiencia glandular distinta de la insuficiencia renal, el valor tóxico de las sustancias azoadas distintas de la urea, y constituye un arma terapéutica cuya afirmación será la conclusión práctica de este trabajo.

RÉSUMÉ

*Le rein ne peut pas être comparé aux organes glandulaires ordinaires; les épithéliums renaux ont une simple fonction excrétrice, discriminatrice des substances apportées par le sang. En schéma la fonction renale est celle d'un système artériel, appareil de filtration sous pression, qui, en même temps, régularise cette pression en passant par la glomérule, et permet le sang d'assurer la fonction épithéliale et l'alimentation des cellules. Lorsque dans les néphrites aiguës les épithéliums sont détruits, le liquide qui sort du glomérule est retenu par le bouchon cylindrique et la filtration glomérulaire s'arrête. Lorsque le glomérule a subi une dégénération sclérose, les épithéliums nourris par l'artériole efférente meurent d'inanition et leur fonction se supprime. Glomérules et épithéliums sont, donc, à fois, simultanément lésionés. A la desquamation massive des épithéliums correspond les albuminuries élevées, les orines rares et les chlorurémies; à la sclérose glomérulaire correspond les albuminuries légères, la polyurie et l'azotémie. A la rétention azotée correspond une intoxication (dont l'Auteur examine la nature au cours de son travail) qui est un élément important par son action neurothrophe, dans la pathogénie de l'urémie. Il faut considérer aussi, les désordres polyglandulaires conditionnés par l'intoxication. L'Auteur insiste finalement, sur la valeur du traitement parathyroïdien des accidents urémiques.*

SUMMARY

*The kidney cannot be compared to the common glandular organs; renal epithelium has a simple excreting function discriminating the substances carried by the blood. In schema, renal function is that one of an arterial system, filter apparatus low pressure which, at the same time, regulates this pressure when passing through the glomerule enabling the blood to secure the epithe-*

lial function and cell nutrition. When epithelium is destroyed in acute nephritis the fluid coming out of the glomerule is retained by the cylindric plugging and glomerular filtration is stopped. When the glomerule has undergone a sclerosing degeneration, the epithelium, nourished by the efferent arteriole, dies through inanition and its function is suppressed. Glomerules and epithelium are then simultaneously injured.

To the massive desquamation of the epithelium corresponds the high albumine, rare urine and chloruremia; to the glomerular sclerosis, light albumin polyuria and azotemia. To the nitrogenated retention corresponds an intoxication — whose nature is examined by the author in his work — which is an element of importance on account of its neurotropic action, in uremia pathogenesis. Poliglandular troubles conditioned by the intoxication are to be considered. Finally author insist upon the value of the parathroid treatment of uremia accidents.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Nieren können nicht mit den anderen gewöhnlichen Drüsen des Organismus verglichen werden. Die Schleimhäute der Nieren haben eine einfache diskriminierende ausscheidende Funktion der im Blute mitgeführten Substanzen. Im Schema wiedergegeben ist die Funktion der Nieren diejenige eines Arterien-Systems, eines unter Druck arbeitenden Filtrations-Apparates, während gleichzeitig dieser Druck beim Durchgehen durch das Blütenkügelchen (Glomerule) reguliert wird, wodurch dem Blute die epitheliale Funktion und die Ernährung der Zellen gestattet wird. Wenn die Schleimhäute zerstört sind, in den akuten Nieren-Entzündungen, so wird die Flüssigkeit, die aus dem Glomerule herauskommt, durch den zylindrischen Pfropfen zurückgehalten und die glomerale Filtration steht still. Wenn das Glomerule durch Verkalkung eine Degeneration erfahren hat, so sterben die durch die herausführende Schlagader genährten Schleimhäute zufolge Entkräftung ab und ihre Funktion hört auf. Die Glomerulen und die Schleimhäute sind also in gleicher Weise in mitleidenschaft gezogen. Die Enthaltung der Epithelen hat die hohen Albuminurien zur Folge, die seltenen Urine und die Chloruremien. Die glomerale Verkalkung bedingt die leichten Albuminurien, die Poliurie und die Azotemie. Der stickstoffhaltigen Retention entspricht eine Intoxication — deren Natur der Autor in Verlaufe seiner Arbeit prüft — die zufolge ihrer neurotropischen Aktion ein wichtiger Faktor in der Pathogenie der Uremie ist. Man muss auch die durch die Intoxication bedingten poliglandulären Störungen in Berücksichtigung ziehen. Der Autor besteht schliesslich auf der parathroiden Behandlung der uremischen Krankheitsfälle.

#### CÁTEDRA DE CLÍNICA MÉDICA

Profesor Dr. A. Ferrer y Cagigal

### UN CASO DE HEMOFILIA

por el doctor

JAIME PI-SUÑER BAYO

El desconocimiento de la etiología y la consiguiente desorientación en lo que se refiere a la terapéutica de la hemofilia, indujo a ELOSEGUI y LLOPIS (1) a ensayar el tratamiento por las vitaminas. Fundaban este intento en un criterio de analogía. Efectivamente, la mayor parte de las enfermedades por carencia, presentan un síndrome hemorrágico de

mayor o menor importancia. Por otra parte, la terapéutica en la hemofilia es hasta ahora tan poco eficiente, que cualquier prueba hecha con espíritu científico, y en la absoluta seguridad de inocuidad, es justificable.

Ni las sales de calcio, ni los sueros hematopoyéticos, ni ninguno de los hemostáticos locales dan resultados absolutamente satisfactorios. Es por ello que, vistos los casos publicados en Madrid por discípulos de PITTALUGA, escuela de máxima autoridad en España y probablemente en Europa en cuestiones hematológicas, nos decidimos a la prueba del tratamiento vitamínico en nuestro caso.

Ya en pleno estudio de nuestro enfermo, han publicado casos parecidos, PITTALUGA y ELOSEGUI (2), y LLOPIS (3) un resumen de las pruebas efectuadas en Clínicas extranjeras sobre este nuevo medio terapéutico.

Llevamos hechos siete análisis, en poco más de un año. Los cinco primeros, en los que se aprecia la franca y rápida mejoría, en un término de tres meses; luego desde enero de 1927, la ausencia de Barcelona durante más de medio año, nos imposibilita la continuación del estudio sistemático del enfermo; sin embargo, continúa el tratamiento y los exámenes de sangre practicados con posterioridad a nuestro regreso, certifican la estabilización del proceso de curación.

Se extraen cada vez, 10 c. c. de sangre por punción venosa, mediante una jeringa esterilizada, y lavada cuidadosamente con agua destilada. Las mismas precauciones — esterilización y enjuague con agua destilada — se toman para la preparación de los demás instrumentos, tubos, pipetas, etc., que hayan de utilizarse durante todas las operaciones, a fin de evitar la posible presencia de enzimas o sales de calcio que influyeran en los fenómenos de coagulación.

Con la sangre extraída se realizan sistemáticamente tres determinaciones; calcemia según el método de TISDALL; coagulabilidad, según BLOC (con sulfato magnésico y citrato de sodio), y la medición del tiempo de coagulación espontánea, sin adición de substancia alguna. Esta última investigación, la de mayor valor, a nuestro entender, la realizamos, dejando 2 c. c. de sangre recién extraída de la vena, medidos con toda exactitud, siempre en el mismo tubo, a fin de encontrarnos en todas las observaciones en las mismas condiciones de superficie de contacto, rugosidad de las paredes, composición del cristal, etc. Este tubo, estéril, se tapa con algodón y se espera hasta la obtención de la coagulación total a 20 grados. Tomamos como coagulación total, la posibilidad de invertir el tubo por la gelificación completa de la sangre y el tiempo que se tarda en conseguirlo, es el dato que anotamos. En algunas de las observaciones, se han adicionado a estos tres datos indispensables otros resultados de interés variable.

HISTORIA CLÍNICA.—Basilio M. G., de 12 años.

(1) Arch. Cardiol. y hemat.—Madrid. VIII agosto 1926.

(2) Arch. Med. Cir. y Esp.—Madrid. Núm. 303.—28 marzo 1927.

(3) Id. Id.—305. 9 abril 1927. Pág. 474.