

# Contribución al estudio experimental de la uremia (\*)

POR

J. PUCHE ÁLVAREZ

*C'est bien la verité elle même qui nous interesse, et si nous la cherchons toujours c'est parce que ce que nous avons trouvé, ne peut pas nous satisfaire.*

CL. BERNARD

El estudio de la patogenia de la uremia ha sido uno de los capítulos menos afortunados de la Medicina experimental y no precisamente por falta de investigaciones en aquel sentido, sino por la disparidad y falta de cohesión de las mismas, así como de los resultados obtenidos. Quizá haya contribuído también a esto la forma como se ha ido desarrollando el conocimiento de la fisiología del riñón, hoy todavía tan llena de escollos y lagunas, que es imposible edificar sobre ella un capítulo como el que nos ocupa, sin riesgo de caer en groseros errores. Leer un nuevo nombre en la aportación de este problema patogénico, significa tanto como hallarse ante una nueva hipótesis, con solo lo más indispensable en los resultados para ponerse en abierta contradicción con todas las teorías precedentes; esta falta de congruencia es lo que hace exclamar a Volhard con amarga ironía: "Los esfuerzos de pasados siglos para hallar la piedra filosofal, no pueden resistir la comparación con la cantidad de ingenio, de trabajo y de investigación experimental y especulativa derrochada alrededor de la patogenia de la uremia".

(\*) Premio "Garí" (1924) de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona.

A pesar de esta disparidad en criterios y resultados, las adquisiciones hechas durante largos años van produciendo una sedimentación muy apreciable que nos acerca de un modo insensible, pero continuado, a la solución definitiva del problema y quien sabe si por este camino indirecto llegaremos a un mejor conocimiento de la fisiología del riñón.

Planteado ante la experimentación este problema en conjunto, tratándose como se trata de un síndrome polimorfo, se multiplicaron las dificultades, abriendo con esto un amplio camino para toda clase de fantasías y equivocaciones. Es aquella nefasta tendencia, tan perjudicial en las ciencias biológicas a las interpretaciones simplistas, otra de las circunstancias que a nuestro entender, desviaron muchas veces la solución satisfactoria de la cuestión.

Se nos alcanza sin esfuerzo que los cuadros clínicos que se dan del complejo urémico, difieren unos de otros, por la diversidad de condiciones etiológicas e individuales que determinan aspectos diferentes del síndrome, pero en cambio no comprendemos bien por qué motivo, las descripciones de la uremia que podríamos llamar experimental, obtenida por procedimientos iguales por autores distintos, difieren en cosas esenciales unas de otras.

Este que acabamos de mencionar es uno de los motivos que nos han movido a aportar nuestro modesto trabajo a la tan debatida cuestión. Claro está que nuestros merecimientos son muy pobres ante la ilustre ejecutoria de los que nos precedieron en el estudio de la cuestión, pero nuestro entusiasmo y el firme propósito de no apartarnos de la objetividad de nuestras experiencias, creo serán prendas suficientes para alternar con ellos sin desdoro.

Pensamos exponer en primer lugar la evolución de las hipótesis elaboradas, procurando mencionar el fundamento de las mismas con las observaciones clínicas o experimentales en que se sustentaban y con los comentarios a que hubiese lugar, a continuación las técnicas que han sido empleadas para producir síndromes urémicos en los animales de laboratorio, sin detenernos a analizar los resultados, pues alargaría desmesuradamente la parte informativa de esta memoria; luego indicaremos las técnicas utilizadas por nosotros, y nuestra casuística experimental y finalmente trataremos de las conclusiones a que nos llevan nuestras experiencias, de los puntos que a nuestro entender haya por resolver y la orientación que deba darse a las experiencias futuras.

\* \* \*

Aunque ya en tiempos de Hipócrates se conocían los perniciosos efectos de la retención de orina, el planteamiento del problema clínico de la uremia no nos fué dado hasta que Bright en 1827, a propósito de la publicación de 24 casos de nefritis albuminúrica, observó que en el cuadro morboso ocupaban un lugar preeminente los síntomas tributarios de los aparatos circulatorio y respiratorio, y en segundo término, pero con bastante frecuencia, trastornos del sistema nervioso (16 enfermos): practica la autopsia en dos de estos casos, hallando en uno de ellos anemia del cerebro y derrame seroso, y en la otra aplanamiento de las circunvoluciones y derrame ventricular. Addison, varios años más tarde (1839), en una monografía muy interesante, estudia con gran detenimiento los trastornos nerviosos concomitantes con afecciones del riñón, estableciendo como caracteres comunes a todos ellos palidez de la faz, bradicardia y miosis, distinguiendo por su distinta sintomatología cinco formas clínicas.

Estas dos publicaciones, pero de un modo más acusado la de Bright, por la mayor difusión que alcanzó, desviaron la curiosidad hacia el complejo sintomático de la uremia.

Desde aquí, las observaciones sucesivas fueron expuestas con criterios patogénicos determinados. Así Wilson en 1833 fué quien primero atribuyó los trastornos urémicos a un aumento de la urea en la sangre; su estadística de entonces contaba con dos casos clínicos, uno de pielitis supurada y otro de nefritis parenquimatosa; ambos con síntomas urémicos. Babbington, en 1836, encuentra gran cantidad de urea en la sangre en un caso de uremia mortal. Parecían confirmar esta teoría las investigaciones de Prevost y Dumas, que en perros a los que habían practicado la doble nefrectomía hallaban aumento de la urea sanguínea (1821). Owen Rees (1850) niega los efectos atribuidos a la urea, citando un caso de anuria por obstrucción, en que dosó cantidad de urea muy superior a las observadas en bríhticos con síntomas nerviosos; además, este autor señala una observación que reputamos de singular interés, y es la de afirmar que en la anuria calculosa, se podía llegar a la muerte, sin haberse presentado ningún síntoma convulsivo. Frerichs (1851) distingue dos formas de uremia, aguda y crónica; señalando para la primera una mayor riqueza en síntomas nerviosos, combate la teoría de la intoxicación ureica, e intenta probar que la intoxicación urémica y todos los síntomas que la acompañan son debidos al carbonato amónico, resultante de la transformación de la urea retenida en la san-

gre por la acción de un fermento existente en la misma; también estudia las vías de eliminación del carbonato amónico (mucosa del aparato digestivo y epitelio bronco-pulmonar).

Claudio Bernard reanuda sus clásicas experiencias sobre las vías de eliminación de la urea en perros nefrectomizados, confirmando las efectuadas en 1847 con Baresvill: eliminación de la urea por el aparato gastro-intestinal en forma de carbonato amónico, cuya transformación tendría lugar por la acción de un fermento en el mismo aparato digestivo, y que se traducía por una acción irritante sobre el conjunto de órganos de la mucosa, hipersecreción, alteraciones anatómicas; establece la relación existente entre la intensidad de los síntomas gastro-intestinales y el grado de intoxicación y niega, con Gallois, el efecto tóxico de la urea, considerando las doctrinas de su tiempo para explicar la patogenia de la uremia desprovistas de fundamento (teoría de la intoxicación por la urea, y teoría del carbonato amónico). Es digna de comentario la sabia actitud del gran fisiólogo al tener que tratar este asunto; con su peculiar penetración, Cl. Bernard vió inmediatamente el punto débil de la cuestión, que probablemente le impidió resolverla, y era el desconocimiento casi absoluto de la fisiología del riñón; pues, en aquel entonces, en boga la teoría física de Ludwig, que tanto daño había de producir en el progreso de este capítulo de la fisiología, y la teoría de Bowman, que no había recibido aún el poderoso injerto de las ideas de Heidenhain, era muy peligroso aventurarse hacia nuevas hipótesis. En estas condiciones señala una briosa reacción contra la hipótesis del riñón filtro, reconoce funciones nobles a los tubos contorneados y refiriéndose concretamente a la uremia hace una crítica experimental de las teorías patogénicas corrientes, colocándose en una firme actitud, pero sin establecer nuevas hipótesis que, probablemente, consideró innecesarias en aquellos momentos. Solamente se aventura a interpretar los fenómenos nerviosos de la uremia como probablemente debidos a modificaciones necróticas del tejido renal, hipótesis que si no ha sido confirmada experimentalmente, es compartida en nuestros días por buen número de autores, que atribuyen efectos generales a hipotéticos productos elaborados por el riñón (nefrolisinas).

Las observaciones se multiplican rápidamente, pero partiendo ya de dos prejuicios fundamentales: por una parte, considerando la uremia experimental como una fiel reproducción de la uremia clínica y por la otra atribuyendo todo el complejo sintomático de la uremia como debido a las mismas causas, error que trataron de prender en explicaciones patogénicas de otros síndromes morbosos; eclampsia, epilepsia.

La importancia que desde los primeros momentos se atribuyó a los síntomas de origen nervioso (convulsiones, trastornos respiratorios, etc.), hizo buscar la causa de aquéllos en el sistema nervioso central; lo que dió motivo a la floración de una serie de teorías, de las cuales la de Traube (1861), por el prestigio de su autor, podemos considerar como más interesante entre las doctrinas anatómicas. Este autor encuentra alteraciones primitivas en sus enfermos de uremia, como hipertrofia del ventrículo izquierdo, dilución de la sangre, hipertensión arterial y como alteraciones secundarias, edema y anemia cerebral, hemorragias cerebrales. Considera el edema cerebral debido a la hipertensión arterial por una parte y a la fluidez de la sangre por otra, siendo su consecuencia la anemia de los centros nerviosos, a la cual hace responsable de los síntomas convulsivos. Munck, para demostrar experimentalmente la teoría de Traube, liga ambos uréteres a un perro, ligando también la yugular de un lado e inyectando sangre desfibrinada por el mismo lado, con objeto de obtener así hipertensión y dilución de la sangre en el cerebro del perro; inmediatamente el animal es presa de coma y convulsiones violentas; evitaba estos síntomas por una sangría, y disminuían en intensidad, al producirse vómitos copiosos, atribuyendo este hecho a la disminución de presión arterial. En una nueva experiencia intentó probar la importancia de aquel factor: ligaba ambos uréteres y las dos carótidas, no produciéndose en estos animales ni coma ni convulsiones, pero pudiéndose observar en ellos síntomas bulbares (vómitos, irregularidad de la respiración y pulso) y en la autopsia, anemia de los centros superiores, hiperemia de los centros bulbares y cerebelosos. A nuestro modo de ver las experiencias de Munck no demuestran gran cosa, por las condiciones mismas de sus experimentos: la hidremia como factor ocasional de estos trastornos, fué puesta fuera de duda por Picot y por Feltz y Ritter, que inyectaban hasta 120 cm. cúbicos de agua destilada por kilo, sin obtener trastornos nerviosos, en nuestras mismas experiencias tendremos ocasión de ver como el factor hidremia no tiene la importancia que se le atribuyó; además, Munck supone que en los perros con uréteres ligados, de no haber ligado también las carótidas se hubieran producido síntomas convulsivos; no siendo así, ya que la ligadura de los uréteres no supone la presentación de este síntoma, como podremos ver más adelante. Esta teoría de Traube, discutida y abandonada hace largo tiempo, recientemente ha sido remozada por Volhard para explicar la forma eclámpsica de la uremia (pseudo uremia), fundándose en los brillantes efectos que obtiene con la punción lumbar y con la dieta seca en estos enfermos.

Recientemente, Franke, Goertz y Kryzanowski atribuyen los trastornos nerviosos de la uremia a una alteración de los plexos coroides, por compuestos químicos uremiantes todavía desconocidos, previa sensibilización del sistema nervioso central: como vemos, esta teoría trata de armonizar las dos explicaciones clásicas que se han disputado la interpretación de los síntomas nerviosos de la uremia (teoría anatómica y teoría tóxica). Marinesco, Sacerdoti y Nageotte encuentran en la uremia experimental, denominada por ellos aguda, cromatolisis periférica en las células córticales, atrofia varicosa de las dendritas, varicosidad de las prolongaciones neuróglícas; hallazgos que han servido para poner nuevamente de actualidad una teoría histopatológica de la uremia.

Los que seguían considerando la uremia como un conjunto de síntomas debidos todos ellos a las mismas causas, adoptaron una de las dos hipótesis refutando la contraria. Riva Rocci y Forlanini atribuyen las convulsiones a substancias hipertensivas (nefrolisinas liberadas a la sangre, en las afecciones renales); Pal como debidas a crisis paroxísticas de hipertensión; Widal a retención del cloruro sódico por impermeabilidad del riñón para esta sal; recientemente Vaquez considera que, siendo la hipertensión primitiva a la lesión renal, la cree también responsable de los síntomas nerviosos.

Entre estas opiniones tan divergentes, las observaciones experimentales habían de ser, necesariamente, influenciadas por criterios apriorísticos, que malograban muchas veces el resultado de pacientes investigaciones. No obstante, los partidarios de las teorías que atribuían a la intoxicación todos los trastornos de la uremia eran en mayor número. Hammond practica en varios perros nefrectomías y ligaduras de uréteres, obteniendo un aumento de la urea sanguínea (cuatro o cinco veces por encima de la proporción normal) y hace responsable a la urea de todos los trastornos urémicos, produciendo en experimentos controles, convulsiones mediante inyección intravenosa de urea en el perro y en el conejo. Meissner inyecta a conejos a los que ha ligado previamente ambos uréteres, dos gramos de urea, observando siempre síntomas convulsivos. Voit y Oertel hacen ingerir a un perro de seis kilos, diez y ocho gramos diarios de urea, no observando síntomas de intolerancia hasta el día en que suprimen bruscamente el agua para beber, produciéndose entonces oliguria, vómitos y diarrea que desaparecen con la ingestión de agua y eliminación de la cantidad normal de orina, concluyendo de sus experiencias que la urea es tóxica cuando se acumula en grandes cantidades en la sangre. Grehant y Quinquaud establecen como dosis tóxica de urea la de tres gramos por kilo de animal, inyectados por

vía intravenosa, observando al llegar a esta dosis disminución de los cambios nutritivos, descenso de la cantidad de  $\text{CO}_2$ , espirado e hipotermia.

A pesar de los experimentos citados, que parecen demostrar una acción tóxica de la urea, y que pretenden explicar la uremia por retención de este excreta, muchos de los investigadores que se han ocupado ya de un modo directo o incidental de la uremia se pronuncian contra esta explicación; así Cl. Bernard y Gallois, Feltz y Ritter, Senator, Pi Suñer, Maclean, Nothnagel, Chabanier y Costa, etc.

Feltz y Ritter inyectan a perros a los cuales han ligado previamente los uréteres, de uno a dos gramos de urea por kilo, sin que por ello se precipite la muerte de estos animales. Fleischer, inyecta 100 gramos de urea a un perro de regular tamaño, al cual mantiene ayuno de alimentos y de agua en los dos días siguientes, observando un aumento notable de orina, pero sin que se produzca trastorno urémico alguno. Bouchard establece la dosis de 6 gramos de urea por kilo para producir la muerte en el perro, cantidad de urea que produce en la sangre un aumento de esta substancia como no se ha hallado nunca en los urémicos.

Vemos hasta que punto ha sido negada y combatida la hipótesis de que la urea fuese responsable del síndrome urémico, a pesar de lo cual Widal vuelve otra vez al concepto antiguo, y recientemente uno de sus discípulos, Laederich, se esfuerza en demostrar el papel predominante de la urea en la intoxicación urémica; no obstante dejan los urólogos del Necker un margen de prudencia al admitir además del factor supradicho, otras substancias (polipeptidos) cuya acción por hoy sería desconocida. Con este objeto Weill repite en perros las experiencias clásicas inyectando por vía subcutánea soluciones de urea al 50 por 100 en la proporción de 6 gramos por kilo, viendo sobrevenir la muerte cuatro o seis horas después con intensa disnea, convulsiones y a veces diarrea.

Tanto estas experiencias como las de Grehant y Quinquaud y las de Bouchard, se apartan, a nuestro entender, de lo que deben ser las técnicas experimentales en Biología, pues, desde luego, la inyección de una substancia a concentración tan elevada, tiene que producir fatalmente trastornos en el equilibrio fisico-químico de los tejidos, de tal intensidad y rapidez que no pueden compararse a los procesos que tratan de reproducir. Sobre este particular son de un interés extraordinario los casos publicados por Chabanier y Costa, en urémicos con síntomas graves y una cantidad de urea sanguínea normal o poco elevada, pero con un aumento en la tasa de nitrógeno resi-

dual no ureico, considerando los citados autores a esta fracción de nitrógeno no proteico de un interés pronóstico más efectivo.

Otra de las teorías que gozaron de más difusión fué la sostenida por Bouchard de la retención urinosa; comprendiendo este autor la complejidad del problema, repite las experiencias iniciadas por Vauquelin y Segalas de Etchepare, que fueron reanudadas con mayor detalle por Feltz y Ritter, y que consistían en inyectar por vía intravenosa orina humana, excretada recientemente, observando fenómenos análogos a los que se presentan con la supresión del emuntorio renal. Cuando la cantidad de orina inyectada ascendía a 65 gramos por kilo o equivalía al volumen de las excretadas en tres días por el animal en que experimentaban, Feltz y Ritter ven producirse vómitos, hipotermia, trastornos cardíacos y respiratorios y crisis convulsivas. Estos autores atribuyen estos síntomas a la acción tóxica de las sales de potasio que contiene la orina; consideran que las materias orgánicas y extractivas contenidas en la misma son en absoluto inofensivas; comprueban la toxicidad de las sales de potasio, inyectando 20 centigramos de una sal potásica en agua a la misma concentración que tiene esta sal en la orina; observan fenómenos tóxicos análogos.

Bouchard confirma los resultados obtenidos por Feltz y Ritter, pero niega que las sales de potasio sean los únicos elementos responsables de los trastornos observados; y tras de una serie de investigaciones en conejos sobre toxicidad de la orina, observa que esta toxicidad se halla disminuída en la uremia por retención urinosa en la sangre, lanzándose impetuosamente a buscar siete substancias que, según él, serían las responsables de la intoxicación urémica. La hipótesis de Bouchard ha sido acerbamente criticada y aún hoy, investigadores como von Noorden, rechazan llenos de gran indignación las conclusiones de aquel autor. De la intoxicación urinosa sólo han quedado en pie las investigaciones sobre la urohipertensina y urohipotensina de Abelous y Bardier.

Schottin y Oppler, exponen una nueva hipótesis, atribuyendo el trastorno urémico a distintas substancias extractivas (creatina, creatinina, etc), teoría que fué combatida por Feltz y Ritter, inyectando las materias extractivas contenidas en la orina de 72 horas a perros normales y en perros con uremia experimental, no observando en ningún caso fenómenos de importancia.

Tschestkoff, Obermayer y Popper encuentran en la sangre de enfermos urémicos un incremento de indican y de otras substancias aromáticas. Rosenberg insiste sobre la importancia de estos elemen-



tos para el pronóstico de la retención nitrogenada. Heyde y Vogt creen que el tóxico urémico sea la metil-guanidina.

Otra teoría que ha conquistado adeptos para explicar la génesis del síndrome urémico, ha sido la que considera como responsable de los trastornos urémicos a la acidosis. Esta hipótesis fué iniciada por Senator, que encuentra como consecuencia del trastorno metabólico resultante del mal funcionamiento renal, alteraciones en la reacción de la sangre y de la orina. Straub y Slayer se inclinan de un modo decidido hacia la teoría de la acidosis, hallan en los nefríticos con trastornos urémicos una disminución de la tensión del  $\text{CO}_2$  alveolar, siendo esta alteración tanto más pronunciada cuanto los fenómenos tóxicos se hacen más intensos. Sellard también encuentra alteración en la reacción actual de la sangre. Porges y Lermdorfer se inclinan también hacia esta interpretación patogénica. Elmerdorf vé disminución de la alcalinidad de la sangre en la uremia experimental; en cambio Rolly encuentra en períodos graves de intoxicación urémica cifras de alcalinidad sanguínea normales y en los casos de alcalinidad disminuída, en mucha menor cantidad que en el coma diabético.

Otra teoría poco divulgada, pero a nuestro entender muy ingeniosa, ha sido la Pfeiffer. Este autor encuentra mucha semejanza entre los fenómenos de shock anafiláctico, toxicosis por descomposición de albúminas y la uremia; cree también que esta última, por su semejanza con las anteriores, sea debida a una proteolisis parentenal de las albúminas propias, modo de ver que estaría de acuerdo con los fenómenos de plasmolisis que muchos investigadores han expuesto relacionándola con la intoxicación urinosa, Senator, von Noorden, Bradford, Richter; y de hipertoxicidad de los tejidos de perros nefrectomizados (Fedeli). En estos momentos se hace una revisión de los mecanismos productores de shock anafiláctico y de los fenómenos anafilactoideos, ya que algunos autores consideran aquellos como un trastorno del equilibrio coloidal de los humores (Dale y Kelaway); a pesar de esto, no podemos dejar de mirar con cierto interés la teoría de Pfeiffer, entre otras cosas, porque ella no juzga acción de ninguna substancia determinada, sino de grupos químicos tan complejos como pueden resultar de la destrucción patológica de las células.

Para terminar este rápido resumen, haremos mención somera de la teoría osmótica que sostiene Lindemann. Este autor cree que el aumento de concentración del suero de los urémicos, dando puntos erioscópicos, desde 0'7, bastaría para explicar todos los trastornos urémicos y trata de reproducir estos síntomas con inyecciones de

soluciones hipertónicas de cloruro sódico. Widal aprovecha en parte esta hipótesis para explicar las crisis convulsivas (cloruremia), pero es lo cierto que esta teoría cuenta con pocos adeptos.

Vemos, pues, diseminadas, en el panorama tan variado de las hipótesis expuestas, interesantes sugerencias, que a nosotros nos interesan como verdades fragmentarias de un mismo problema. Así como consideramos un error el plantear el problema de conjunto, creemos necesario valernos de todos los elementos que la laboriosidad y sabiduría de los hombres de ciencia han acumulado alrededor de este problema, para, no ya nosotros hacer la síntesis reservada a los escogidos solamente, sino para presentar el problema en todos sus aspectos y contribuir con nuestros datos a la labor de los que consideremos mejor orientados.

#### TECNICAS EMPLEADAS PARA EL ESTUDIO DE LA UREMIA EXPERIMENTAL

Una de las primeras intervenciones que se llevaron a cabo sobre las glándulas renales fué la exéresis de las mismas, técnica algo primitiva, pero que en el estudio de otras funciones y aún en el de la función renal misma, ha rendido buenos resultados, por lo que se ha utilizado con profusión. Prevost y Dumas practican nefrectomías dobles, hallando incremento de la urea sanguínea como consecuencia de esta intervención. El Bernard, también con esta técnica hizo sus investigaciones sobre eliminación del exceso de urea en la sangre. Más tarde, se recurre a otras intervenciones que se alternaban con la doble nefrectomía, ligadura de uréteres, de los vasos renales juntos o separados; sección de los nervios del riñón; Feltz y Ritter, Limbeck, Fleischer y Werning, Asher y Pearce, Pi Suñer, Bellido, Alesandrini, Ignatowski, Backmann, Pari, entre otros muchos, usaron de estas técnicas con largueza. La reducción operatoria de los riñones, empleada por Passler y Heineke, Bradford y por Backmann. La destrucción de los epitelios renales por inyecciones hipertónicas intra-ureterales (Botazzi y Anzilotti), etc. También se han utilizado larga manu, las degeneraciones de los elementos nobles del riñón por tóxicos de acción electiva sobre los mismos (sales de urano, mercurio, etc.). Han prestado eminentes servicios las operaciones dobles, circulaciones cruzadas entre perros urémicos y sanos, utilizadas por Pi Suñer, Veseelkin y Kartahewski, técnica con la cual se han producido enseñanzas de gran trascendencia, así como con las experien-