

CONTRIBUCIÓ A L'ESTUDI EXPERIMENTAL DE LA URÈMIA*

per

J. PUCHE ÀLVAREZ

C'est bien la vérité 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.

L'estudi de la patogènia de la urèmia ha estat un dels capítols menys afortunats de la Medicina experimental, i no precisament per manca d'investigacions en aquell sentit, sinó per llur disparitat i manca de cohesió, com també pels resultats aconseguits. Potser hi haurà contribuït, també, la forma en què s'ha anat desenrotllant el coneixement de la fisiologia del ronyó, avui encara tan plena d'esculls i de llacunes, que és impossible edificar damunt d'ella un capítol com el que ens ocupa, sense córrer el risc de caure en greus errors. Llegir un nom novell en l'aportació d'aquest problema patogènic significa tant com trobar-se davant d'una nova hipòtesi, amb el més indispensable, tan sols, en els resultats per a posar-se en oberta contradicció amb totes les teories precedents. És aquesta manca de congruència que fa exclamar a Volhard, amb una ironia amarga : «Els esforços de segles passats per a trobar la pedra filosofal no poden resistir la comparació amb la quantitat de geni,

* Premi Gari (1924) de l'Acadèmia de Medicina de Barcelona.

de treball i d'investigació experimental i especulativa malbaratada entorn de la patogènia de la urèmia.»

Malgrat aquesta disparitat de criteris i resultats, les adquisicions fetes durant molts d'anys van produint una sedimentació molt apreciable que ens acosta d'una manera insensible, però continuada, a la solució definitiva del problema, i qui sap si per aquest camí indirecte arribarem a un coneixement més exacte de la fisiologia del ronyó.

Plantejat aquest problema, en conjunt, davant de l'experimentació, tractant-se com es tracta d'un síndrome polimorf, les dificultats es multiplicaren, la qual cosa motivà que s'obris un camí molt ample per a tota mena de fantasies i equivocacions. És aquella nefasta tendència, tan perjudicial en les ciències biològiques, a les interpretacions simplistes, una altra de les circumstàncies que, al nostre entendre, desviaren moltes vegades la solució satisfactòria del problema.

Comprenem, sense esforç, que els quadres clínics que es donen del complex urèmic difereixen els uns dels altres per la diversitat de condicions etiològiques i individuals que determinen aspectes diferents del síndrome; però, en canvi, no compreнем bé per quin motiu les descripcions de la urèmia que podríem anomenar experimental, obtinguda amb els mateixos procediments per autors distints, difereixen en coses essencials les unes de les altres.

Aquest motiu que acabem d'esmentar és un dels que ens han empès a aportar el nostre modest treball a una qüestió tan debatuda. És evident que els nostres mereixements són molt pobres davant la il·lustre executòria dels que ens han precedit en l'estudi de la qüestió; però crec que el nostre entusiasme i el ferm propòsit de no apartar-nos de l'objectivitat de les nostres experiències seran penyores suficients per a alternar amb ells sense cap desmereixement.

Pensem exposar, en primer lloc, l'evolució de les hipòtesis elaborades, procurant esmentar-ne el fonament amb les observacions clíniques o experimentals en què se sustentaven i amb els comentaris a què donessin lloc; a continuació, les tècniques que han estat emprades per a produir síndromes urèmics en els animals de laboratori, sense detenir-nos a analitzar els resultats, ja que això allargaria desmesuradament la part informativa d'aquesta memòria; després indicarem les tècniques utilitzades per nosaltres i la nostra casuística experimental; i, finalment, tractarem de les conclusions a què ens condueixen les nostres experiències, dels punts que al nostre entendre s'hauran de resoldre, i de l'orientació que s'haurà de donar a les experiències futures.

Encara que en temps d'Hipòcrates ja eren coneguts els perniciosos efectes de la retenció d'orina, el plantejament del problema clínic de la urèmia no ens fou donat fins que Bright, el 1827, a propòsit de la publicació de 24 casos de nefritis albuminúrica, va observar que en el quadre morbós ocuparen un lloc preeminent els símptomes tributaris dels aparells circulatori i respiratori, i en segon terme, però amb bastant freqüència, trastorns del sistema nerviós (16 malalts). Practica l'autòpsia en dos d'aquests casos, en un dels quals troba anèmia del cervell i vessament serós, i, en l'altre, aplanament de les circumvolucions i vessament ventricular. Alguns anys més tard, Addison, en una monografia molt interessant, estudia amb un gran deteniment els trastorns nerviosos concomitants amb afeccions del ronyó, i estableix, amb caràcters comuns a tots ells, pal·lidesa de la cara, bradicàrdia i miosi, tot distingint, per llur distinta simptomatologia, cinc formes clíniques.

Aquestes dues publicacions, però d'una manera més acusada la de Bright, a causa de la major difusió que

assolí, desviaren la curiositat vers el complex simptomàtic de la urèmia.

Des d'aquest moment, les observacions successives foren exposades amb criteris patogènics determinats. Fou Wilson, doncs, en 1833, qui primer atribuí els trastorns urèmics a un augment de la urea en la sang. La seva estadística d'aleshores comptava amb dos casos clínics : un de pielitis supurada i un altre de nefritis parenquimatosa, ambdós amb símptomes urèmics. Babington, en 1836, troba una gran quantitat d'urea en la sang en un cas d'urèmia mortal. Les investigacions de Prevost i Dumas semblaven confirmar aquesta teoria, per tal com, en gossos als quals havien practicat la doble nefrectomia, trobaven un augment de la urea sanguínia (1821). Owen Rees (1850) nega els efectes atribuïts a la urea i cita un cas d'anúria per obstrucció, en el qual dosifica una quantitat d'urea molt superior a les observacions en bríghtics amb símptomes nerviosos. Demés, aquest autor assenyala una observació que reputem de singular interès, i és la d'afirmar que en l'anúria calculosa es podia arribar a la mort sense haver-se presentat cap símptoma convulsiu. Frerichs (1851) distingeix dues formes d'urèmia : aguda i crònica. Assenyalant per a la primera una riquesa més gran de símptomes nerviosos, combat la teoria de la intoxicació ureica i intenta provar que la intoxicació urèmica i tots els símptomes que l'acompanyen són deguts al carbonat amònic, resultant de la transformació de la urea retinguda en la sang per l'acció d'un ferment existent en aquesta. També estudiava les vies d'eliminació del carbonat amònic (mucosa de l'aparell digestiu i epiteli broncopulmonar).

Claudi Bernard reprèn les seves clàssiques experiències sobre les vies d'eliminació de la urea en gossos nefrectomitzats, confirmant les efectuades en 1847 amb

Barresvill : eliminació de la urea per l'aparell gastrointestinal en forma de carbonat amònic; transformació que devia tenir lloc per l'acció d'un ferment en el mateix aparell digestiu i que es traduïa per una acció irritant sobre el conjunt d'òrgans de la mucosa, hipersecreció, alteracions anatòmiques. Estableix la relació existent entre la intensitat dels símptomes gastrointestinals i el grau d'intoxicació, i nega, amb Gallois, l'efecte tòxic de la urea, considerant que les doctrines del seu temps per a explicar la patogènia de la urèmia estan desproveïdes de fonament (teoria de la intoxicació per la urea, i teoria del carbonat amònic). És digna d'ésser comentada la sàvia actitud del gran fisiòleg quan va haver de tractar aquest assumpte. Amb la seva peculiar penetració, Cl. Bernard veié immediatament el punt dèbil de la qüestió, que probablement li impedí de resoldre-la, i era el desconeixement gairebé absolut de la fisiologia del ronyó, ja que aleshores, en voga la teoria física de Ludwig, que tants destorbs havia de portar al progrés d'aquest capítol de la fisiologia, i la teoria de Bowmann, que encara no havia rebut el poderós empelt de les idees de Heidenhain, era molt perillós aventurar-se cap a noves hipòtesis. En aquestes condicions, assenyala una coratjosa reacció contra la hipòtesi del ronyó filtre, reconeix funcions nobles als tubs contornejats i, referint-se concretament a la urèmia, fa una crítica experimental de les teories patogèniques corrents, col·locant-se en una actitud ferma, però sense establir noves hipòtesis que probablement va considerar innecessàries en aquells moments. Solament s'aventura a interpretar els fenòmens nerviosos de la urèmia com a deguts probablement a propietats neurotòxiques del teixit renal; hipòtesi que, si no ha estat confirmada experimentalment, és compartida avui dia per gran nombre d'autors, que atribueixen

efectes generals a hipotètics productes elaborats pel ronyó (nefrolisines).

Les observacions es multipliquen ràpidament, però partint ja de dos prejudicis fonamentals : d'una part, considerant la urèmia experimental com una reproducció fidel de la urèmia clínica, i, de l'altra, atribuint tot el complex simptomàtic de la urèmia com degut a les mateixes causes, error que tractarem de lligar amb explicacions patogèniques d'altres síndromes morbosos: eclàmpsia, epilèpsia.

La importància que des dels primers moments hom va atribuir als símptomes d'origen nerviós (convulsions, trastorns respiratoris, etc.), féu cercar la causa d'aquells en el sistema nerviós central, la qual cosa motivà la floració d'una sèrie de teories, de les quals la de Traube (1861), pel prestigi del seu autor, pot ésser considerada com la més interessant entre les doctrines anatòmiques. Aquest autor troba alteracions primitives en els seus malalts d'urèmia, amb hipertròfia del ventricle esquerre, dilució de la sang, hipertensió arterial i, com a alteracions secundàries, edema i anèmia cerebral, hemorràgies cerebrals.

Considera que l'edema cerebral és degut, d'una part, a la hipertensió arterial, i, de l'altra, a la fluïdesa de la sang, i, com a conseqüència d'aquestes, ve l'anèmia dels centres nerviosos, la qual fa responsable dels símptomes convulsius. Munck, per demostrar experimentalment la teoria de Traube, lliga ambdós urèters a un gos, lligant també la jugular d'un cantó i injectant sang desfibrinada pel mateix cantó, a fi d'obtenir així hipertensió i dilució de la sang en el cervell del gos. Immediatament l'animal és atacat de coma i convulsions violentes. Aquests símptomes els curava mitjançant una sagnia, i disminuïen d'intensitat en produir-se vòmits abundants, atribuint

aquest fet a la disminució de pressió arterial. En una nova experiència intentà provar la importància d'aquell factor : lligava ambdós urèters i les dues caròtides, no produint-se en aquests animals ni coma ni convulsions, però podent-hi observar símptomes bulbars (vòmits, irregularitat de la respiració i pols), i, en l'autòpsia, anèmia dels centres superiors, hiperèmia dels centres bulbars i cerebel·losos. A la nostra manera de veure, les experiències de Munck no demostren gran cosa per les mateixes condicions dels seus experiments : la hidrèmia com a factor ocasional d'aquests trastorns fou posada fora de dubtes per Picot i per Feltz i Ritter, que injectaren fins a 120 cm³ d'aigua destil·lada per quilo, sense obtenir trastorns nerviosos. En les nostres mateixes experiències tindrem ocasió de veure com el factor hidrèmia no té la importància que hom li atribuï. Demés, Munck suposa que en els gossos amb urèters lligats, si hom no els hagués lligat també les caròtides s'haurien produït símptomes convulsius; no essent així, ja que la lligadura dels urèters no suposa la presentació d'aquest símptoma, com podem veure més endavant. Aquesta teoria de Traube, discutida i abandonada des de fa molt de temps, ha estat remoguda de bell nou per Volhard per explicar la forma eclàmptica de la urèmia (pseudo urèmia), fundant-se en els brillants efectes que obté en aquests malalts amb la punció lumbar i amb la dieta seca.

Recentment, Franke, Goertz i Kryzanowski atribueixen els trastorns nerviosos de la urèmia a una alteració dels plexes coroides mitjançant compostos químics uremians desconeguts encara, prèvia sensibilització del sistema nerviós central. Com veiem, aquesta teoria tracta d'harmonitzar les dues explicacions clàssiques que s'han disputat la interpretació dels símptomes nerviosos de la urèmia (teoria anatòmica i teoria tòxica). Marinesco,

Sacerdoti i Mageotte troben en la urèmia experimental, denominada per ells aguda, cromatolisi perifèrica en les cèl·lules corticals, atròfia varicosa de les dendrites, i varicositat de les prolongacions neurològiques. Aquestes troballes han servit per a donar novament actualitat a una teoria histopatològica de la urèmia.

Els qui seguien considerant la urèmia com un conjunt de símptomes deguts a les mateixes causes, adoptaren una de les dues hipòtesis i refutaren la contrària. Riva Rocci i Forlanini atribueixen les convulsions a substàncies hipertensives (nefrolisines alliberades a la sang en les afeccions renals); Pal, com a degudes a crisis paroxístmiques d'hipertensió; Vidal, a retenció del clorur sòdic per impermeabilitat del ronyó per a aquesta sal. Recentment, Vaquez, considera la hipertensió primitiva a la lesió renal, la creu també responsable dels símptomes nerviosos.

Entre aquestes opinions tan divergents, les observacions experimentals havien d'ésser, necessàriament, influïdes per criteris apriorístics que destruïen moltes vegades el resultat d'investigacions pacients. Amb tot, eren en major nombre els partidaris de les teories que atribuïen a la intoxicació tots els trastorns de la urèmia. Hammond practica, en gossos diversos, nefrectomies i lligadures d'urèters, i obté un augment de la urea sanguínia (quatre o cinc vegades per damunt de la proporció normal) i fa responsable a la urea de tots els trastorns urèmics, produint, en experiments control, convulsions mitjançant la injecció intravenosa d'urea en el gos i en el conill. Meissner injecta, a conills als quals ha lligat prèviament ambdós urèters, 2 gr. d'urea, observant sempre símptomes convulsius. Voit i Oertel fan ingerir, a un gos de 6 kg., 18 gr. diaris d'urea, no observant símptomes d'intolerància fins al dia en què suprimeixen

bruscament l'aigua per a beure, i aleshores es produeixen oligúria, vòmits i diarrea que desapareixen amb la ingestió d'aigua i eliminació de la quantitat normal d'orina. De les seves experiències en treu la conclusió que la urea és tòxica quan s'acumula a la sang en grans quantitats. Grehant i Quinquaud estableixen com a dosi tòxica d'urea la de 3 gr. per quilo d'animal, injectats per via intravenosa, observant, en arribar a aquesta dosi, disminució dels canvis nutritius, descens de la quantitat de CO_2 espirat i hipotèrmia.

Malgrat els experiments esmentats, que semblen demostrar una acció tòxica de la urea i que pretenen explicar la urèmia per retenció d'aquesta excreta, molts dels investigadors que s'han ocupat ja d'una manera directa o incidental de la urèmia, es pronuncien contra aquesta explicació: tals són Cl. Bernard i Gallois, Feltz i Ritter, Senator, Pi Suñer, Madeau, Nothnagel, Chabanier i Costa, etcètera.

Feltz i Ritter injecten, a gossos als quals han lligat prèviament els urèters, d'1 a 2 gr. d'urea per quilo, sense que per això es precipiti la mort d'aquests animals. Fleischer injecta 100 gr. d'urea a un gos de regulars dimensions, que manté en dejú d'aliments i d'aigua durant els dos dies següents, observant un augment notable d'orina, però sense que es produeixi cap trastorn urèmic.

Bouchard estableix la dosi de 6 gr. d'urea per quilo per a produir la mort en el gos, quantitat d'urea que produeix en la sang un augment d'aquesta substància com mai no s'ha trobat en els urèmics.

Hem vist fins a quin punt ha estat negada i combatuda la hipòtesi que la urea fos responsable del síndrome urèmic; amb tot i això, Widal torna de bell nou al concepte antic, i, recentment, un dels seus deixebles, Laederich, s'esforça a demostrar el paper predominant

de la urea en la intoxicació urèmica. Amb tot, els uròlegs del Necker deixen un marge de prudència en admetre, ultra el factor més amunt esmentat, altres substàncies (polipeptids), l'acció de les quals ens és fins avui desconeguda. Amb aquest objecte, Weill repeteix, en gossos, les experiències clàssiques injectant per via subcutània solucions d'urea al 50 per 100 en la proporció de 6 gr. per quilo, i veu com, al cap de 4 o 6 hores, sobrevé la mort amb intensa dispnea, convulsions i, de vegades, diarrea.

Al nostre entendre, tant aquestes experiències com les de Grehant i Quinquaud i les de Bouchard, s'aparten del que han d'ésser les tècniques experimentals en Biologia; ja que, naturalment, la injecció d'una substància a concentració tan elevada ha de produir fatalment trastorns en l'equilibri físico-químic dels teixits, de tal intensitat i rapidesa, que no poden ésser comparats amb els processos que tracten de reproduir. Sobre aquest particular són d'un interès extraordinari els casos publicats per Chabanier i Costa en urèmics amb símptomes greus i una quantitat d'urea sanguínia normal o poc elevada, però amb un augment en la taxa de nitrogen no ureic, ja que els citats autors consideren aquesta fracció de nitrogen no proteic d'un interès pronòstic més efectiu.

Una altra de les teories que gaudiren de més difusió fou la de la retenció orinosa, sostinguda per Bouchard. Comprenent aquest autor la complexitat del problema, repeteix les experiències iniciades per Vauquelin i Segalas de Etchepare, que foren represes més detalladament per Feltz i Ritter, i que consistien a injectar, per via intravenosa, orins humans, escretats recentment, observant fenòmens anàlegs als que es presenten amb la supressió de l'emuntori renal. Quan la quantitat d'orina injectada ascendia a 65 gr. per quilo o equivalia

al volum de les excretades en tres dies per l'animal en què experimentaren, Feltz i Ritter veuen com es produeixen vòmits, hipotèrmia, trastorns cardíacs i respiratoris i crisis convulsives. Atribueixen aquests símptomes a l'acció tòxica de les sals de potassi que conté l'orina; consideren que les matèries orgàniques i extractives contingudes en aquesta són en absolut inofensives; comproven la toxicitat de les sals de potassi injectant 20 cgr. d'una sal potàssica en aigua a la mateixa concentració que aquesta sal té en l'orina; observen fenòmens tòxics anàlegs.

Bouchard confirma els resultats obtinguts per Feltz i Ritter, però nega que les sals de potassi siguin els únics elements responsables dels trastorns observats; i, després d'una sèrie d'investigacions en conills sobre toxicitat de l'orina, observa que aquesta toxicitat ve disminuïda en la urèmia per retenció orinosa en la sang i es llança impetuosament a cercar set substàncies que, segons ell, serien les responsables de la intoxicació urèmica. La hipòtesi de Bouchard ha estat criticada acerbament, i, encara avui, investigadors com von Noorden rebutgen, amb gran indignació, les conclusions d'aquell autor. De la intoxicació orinosa solament han quedat en peu les investigacions sobre la urohipertensina i la urohipotensina d'Abelous i Bardier.

Schottin i Oppler exposen una nova hipòtesi que atribueix el trastorn urèmic a distintes substàncies extractives (creatina, creatinina, etc.), teoria que fou combatuda per Feltz i Ritter injectant les matèries extractives contingudes en l'orina de 72 hores, a gossos normals i a gossos amb urèmia experimental, sense observar en cap cas fenòmens d'importància.

Tschestkoff, Obermayer i Popper troben, en la sang de malalts urèmics, un increment d'indican i d'altres

substàncies aromàtiques. Rosenberg insisteix sobre la importància d'aquests elements per al pronòstic de la retenció nitrogenada. Heyde i Vogt creuen que el tòxic urèmic pot ésser la metilguanidina.

Una altra teoria que ha conquerit adeptes per a explicar la gènesi del síndrome urèmic, ha estat la que considera l'acidosi com a responsable dels trastorns urèmics. Aquesta hipòtesi fou iniciada per Senator, qui troba, com a conseqüència del trastorn metabòlic resultant del mal funcionament renal, alteracions en la reacció de la sang i de l'orina. Straub i Mayer s'inclinen d'una manera decidida cap a la teoria de l'acidosi, i troben en els nefrítics amb trastorns urèmics una disminució de la tensió del CO_2 alveolar, essent aquesta alteració més pronunciada com més intensos es fan els fenòmens tòxics. Sellard veu així mateix alteracions en la reacció actual de la sang. Porges i Lermdorfer s'inclinen també vers aquesta interpretació patogènica. Elmerdors veu una disminució de l'alcalinitat de la sang en la urèmia experimental; en canvi, Rolly troba, en períodes greus d'intoxicació urèmica, xifres normals d'alcalinitat sanguínia, i, en els casos d'alcalinitat disminuïda, en quantitat molt menor que en el coma diabètic.

Una altra teoria poc divulgada, però molt enginyosa al nostre entendre, ha estat la de Pfeiffer. Aquest autor troba molta semblança entre els fenòmens de xoc anafilàctic, toxicosi per descomposició d'albúmines, i la urèmia; creu també que aquesta darrera, per la seva semblança amb les anteriors, és deguda a una proteolisi parenteral de les albúmines pròpies. Aquesta manera de veure estaria d'acord amb els fenòmens de plasmolisi que molts investigadors han exposat relacionant-la amb la intoxicació orinosa (Senator, von Noorden, Bradford, Richter), i d'hipertoxicitat dels teixits dels gossos ne-

frectomitatzats (Fedeli). En aquests moments es porta a cap una revisió dels mecanismes productors de xoc anafilàctic i dels fenòmens anafilactoidis, ja que aquells són considerats per alguns autors com un trastorn de l'equilibri col·loïdal dels humors (Dale i Kelaway). Malgrat això, no podem deixar de mirar amb cert interès la teoria de Pfeiffer, entre altres coses perquè no prejutja acció de cap substància determinada, sinó de grups químics tan complexos com poden resultar de la destrucció patològica de les cèl·lules.

Per acabar aquest breu resum esmentarem sumàriament la teoria osmòtica que sosté Lindemann. Aquest autor creu que l'augment de concentració del sèrum dels urèmics, donant punts crioscòpics, des de $-0,7^{\circ}$, seria suficient per a explicar tots els trastorns urèmics, i tracta de reproduir aquests símptomes amb injeccions de solucions hipertòniques de clorur sòdic. Widal aprofita en part aquesta hipòtesi per a explicar les crisis convulsives (clorurèmia), però el cert és que aquesta teoria compta amb pocs adeptes.

Hom pot veure, doncs, espargides, en el panorama tan variat de les hipòtesis exposades, interessants suggestions que ens interessin com a veritats fragmentàries d'un mateix problema. Així com considerem una error plantejar el problema de conjunt, creiem necessari valernos de tots els elements que la laboriositat i la saviesa dels homes de ciència han acumulat entorn d'aquest problema per a fer, nosaltres, no ja la síntesi reservada únicament als escollits, sinó per a presentar el problema en tots els seus aspectes i contribuir amb les nostres dades a la labor dels qui considerem més ben orientats.

TÈCNIQUES EMPRADES
PER A L'ESTUDI DE LA URÈMIA EXPERIMENTAL

Una de les primeres intervencions que es portaren a cap sobre les glàndules renals fou llur exèresi, tècnica un xic primitiva, però que en l'estudi d'altres funcions, i fins i tot en el de la funció renal, ha produït bons resultats, per la qual cosa ha estat utilitzada amb profusió. Prevost i Dumas practiquen nefrectomies dobles, i, com a conseqüència d'aquesta intervenció, troben increment de la urea sanguínia. Cl. Bernard, també amb aquesta tècnica, féu les seves investigacions sobre eliminació de l'excés d'urea en la sang. Més tard, hom va recórrer a altres intervencions que eren alternades amb doble nefrectomia, lligadura d'urèters, dels vasos renals junts o separats; secció dels nervis del ronyó. Feltz i Ritter, Limbeck, Fleischer i Werming, Asher i Pearce, Pi Suñer, Bellido, Alessandrini, Ignatowski, Backmann, Pari, entre molts d'altres, empraren abundantment aquestes tècniques. La reducció operatòria dels ronyons, emprada per Passler i Heineke, Bradford i per Backmann. La destrucció dels epitelis renals per injeccions hipertòniques intraureterals (Bottazzi i Anzilotti), etc. També han estat utilitzades *larga manu* les degeneracions dels elements nobles del ronyó per tòxics d'acció electiva sobre aquests (sals d'urani, mercuri, etc.). Han prestat emponents serveis les operacions dobles, circulacions creuades entre gossos urèmics i sans, utilitzades per Pi Suñer, Veseelkin i Kartaheuski, la qual tècnica ha produït ensenyances de gran transcendència, així com les experiències de pariabosi iniciades per Sauerbruch i Heyde, en les quals es practica la nefrectomia, o altres procediments

de supressió de la glàndula renal en un dels animals en pariabosi; tècnica repetida per Birkelbach, Morpurgo, etc.

Tots els nostres experiments han estat efectuats en gossos en els quals hem realitzat diverses de les intervencions abans esmentades utilitzant indiferentment la nefrectomia bilateral, lligadura dels urèters, lligadura dels vasos renals (junts o separadament), lligadures de tot el pedicle, o procediments mixtes, i donant varietat a les nostres experiències per a fer un estudi comparatiu.

L'anestèsia emprada ha estat mixta (èter-cloroform), llevat d'aquells gossos no sotmesos a operacions privatives de les glàndules renals, en què recorriem a l'anestèsia cloralòsica pels immensos avantatges que ofereix el seu ús sobre tots els altres anestèsics, i, entre altres, el de respectar la funció renal.

D'una manera sistemàtica hem determinat, en les nostres experiències, la pressió arterial, el descens de punt de congelació de la sang; en alguns casos, el nitrogen no proteínic, glucèmia, temperatura, trastorns circulatoris i de la respiració, abans i després de produir la urèmia per artificis experimentals.

També hem tractat d'investigar els efectes que en els gossos amb urèmia experimental resultaven d'alteracions brusques provocades, tals com injeccions intravenoses de solucions hipertòniques, de solucions fortament àcides o de solucions concentrades d'urea.

Hem repetit experiències sobre els efectes fisiològics de la sang urèmica obtinguda mitjançant els procediments abans esmentats.

El nostre desig hauria estat de determinar en més gran nombre de casos les constants físiques de la sang dels gossos urèmics, seguint les regles aconsellades per Bellido; però, malgrat els nostres bons desigs, no ens ha estat possible donar una major intensitat a les nos-

tres investigacions i, per tant, d'un punt que ens interessava extraordinàriament (la investigació de la reacció actual de la sang), en posseïm tan sols un nombre molt reduït de determinacions.

A continuació exposem la nostra casuística experimental.

Experiment 1

Gossa de 20 kg.

3-VI-1924. A les 17.39 h. : Anestèsia èter-cloroform. Pressió arterial, 10 cm. Hg. Respiració normal.

L'animal es desperta en el curs de l'anestèsia i produeix lleugeres modificacions en el gràfic, però torna ràpidament a la normalitat.

Crioscòpia de la sang, — 0'57°.

A les 18 h. : Nefrectomia doble.

4-VI-24. L'animal sofreix vòmits abundants i rebutja els aliments.

5-VI-24. Vòmits i diarrea, sopor bastant accentuat, respiració profunda.

A les 17 h. : Anestèsia èter-cloroform. Pressió arterial, 8 cm. Ritme i freqüència normals. Respiració poc modificada.

Crioscòpia de la sang, — 0'66°.

A les 17.15 h. : 12 cc. de solució urea al 5 per 100. Bradicàrdia accentuada i persistent.

A les 17.16 h. : 12 cc. de solució urea al 5 per 100. Bradicàrdia accentuada i persistent.

A les 17.18 h. : 10 cc. de solució urea al 5 per 100. Bradicàrdia accentuada i persistent.

Gran salivació.

Experiment 2

Gos de 14 kg.

17-VI-1924. A les 11 h. : Anestèsia cloroform-èter. Pressió arterial, 14 cm. Hg. L'anestèsia, un xic accidentada, dona lloc a variacions en la pressió arterial. Es restableix la normalitat. Respiració normal.

Crioscòpia de la sang, — 0'54°.

A les 11.30 h. : Doble nefrectomia.

18-VI-24. A les 12 h. : Marcada astènia. L'animal es troba molt abatut, per la qual cosa, a fi d'evitar la mort abans d'acabar l'experiment, hom procedeix a la segona presa de pressió.

A les 18 h. : Anestèsia cloroform-èter. Pressió arterial, 7 cm. de Hg. Respiració profunda i freqüent. L'animal mor.

Crioscòpia de la sang, — 0'61°.

Experiment 5

- Gos de 24 kg.
 21-VI-1924. A les 12 h. : Anestèsia cloroform-èter. Pressió arterial, 18 cm. Hg. Crioscòpia, — 0'57°. Respiració normal.
 A les 13 h. : Doble nefrectomia.
 22-VI-24. A les 12 h. : Aspecte normal. El gos menja patates, que vomita sense digerir.
 23-VI-24. Animal molt abatut, diarrea.
 A les 17.50 h. : 53.50 hores de nefrectomia. Anestèsia. Respiració més freqüent. Crioscòpia de la sang, — 0'65°. Pressió arterial, 10 cm. Hg.
 A les 18.15 h. : Injecció de solució d'urea al 10 per 100, 50 cc.; la pressió puja a 12 cm. Hg. Sacejades musculars brusques; es desperta.
 Injecció : 15 cc. de solució CINA al 3 per 100.
 15 cc. de solució CINA al 3 per 100.
 250 cc. de solució CINA al 3 per 100.
 15 cc. de solució CINA al 3 per 100.
 250 cc. de solució CINA al 3 per 100.
 250 cc. de solució CINA al 3 per 100.
 Puja la pressió arterial. Com que el gos no té l'aspecte d'una mort pròxima, se'l deixa sobreviure.
 24-VI-24. A les 12 h. : Vomita amb molta abundància. Set; cada vegada que beu, vomita. Diarrea.
 25-VI-24. A les 9 h. : Mor, després de 92 hores de nefrectomia, sense nous símptomes. Crioscòpia de la sang, — 0'74°.

Experiment 6

- Gos de 15 kg.
 28-VI-1924. A les 11.15 h. : Anestèsia cloroform-èter. Pressió arterial, 15 cm. Hg. Respiració normal. Crioscòpia de la sang, — 0'56°.
 A les 11.55 h. : Doble nefrectomia.
 29-VI-24. Bon estat general, vòmits poc freqüents, diarrea.
 30-VI-24. Sopor marcat, vòmits.
 A les 18 h. : Anestèsia cloroform-èter. Pressió arterial, 11 cm. Hg. Respiració poc modificada. Crioscòpia de la sang, — 0'67°.
 A les 18.30 h. : Injecció de 20 cc.; solució urea al 5 per 100. No s'obté cap efecte apreciable. Injecció de 400 cc. de solució CINA al 10 per 100; canvis vasomotors, grans ondes vasomotores, d'origen probablement bulbar. Suporta bé aquesta injecció hipertònica, malgrat el punt crioscòpic elevat, a conseqüència de la nefrectomia. Injecció hipertònica de 50 cc. de solució CINA al 30 per 100, que ocasiona la mort.

Experiment 7

Gos d'11 kg.

2-VII-1924. A les 17 h. : Anestèsia cloroform-èter. Pressió arterial, 10'5 cm. Hg. Respiració normal. Crioscòpia de la sang, — 0'58°.

A les 17.20 h. : Lligadura d'ambdós urèters, molt prop del ronyó.

3-VII-24. A les 12 h. : Estupor, vòmits, diarrea, tremolor.

4-VII-24. A les 16.30 h. : Anestèsia cloroform-èter. Pressió arterial, 11 cm. Hg. Crioscòpia de la sang, — 0'71°.

Sense cap motiu aparent, ja que no s'havien administrat noves dosis d'anestèsia, es produeix bradicàrdia, augment d'amplada, amb ondes vasomotores independents de la respiració; aquesta no és modificada.

Hom espera uns quants minuts per tal de veure si es modifica la freqüència : prossegueix l'efecte bradicàrdic.

A les 17 h. : Injecció de 20 cc. de solució urea al 5 per 100, lleuger augment de pressió.

A les 17.19 h. : Injecció de 20 cc. de solució urea al 10 per 100, disminució de pressió, però continua la bradicàrdia.

A les 17.20 h. : Secció neumogàstrics, augment de freqüència.

Ronyons : Augmentats de volum, i en seccionar-los, hom veu sortir una quantitat d'orina.

Experiment 8

Gossa de 14 kg.

14-VII-1924. A les 13 h. : Anestèsia cloroform-èter. Síncope anestèsic, del qual es refà. Pressió arterial, 11'5 cm. Hg. Respiració normal. Crioscòpia de la sang, — 0'57°.

A les 19 h. : Anestèsia èter. Lligadura d'ambdós urèters.

15 i 16-VII-24. Vòmits moderats, diarrees profuses.

17-VII-24. A les 17 h. : Anestèsia cloroform-èter. Pressió arterial, 5'5 cm. Hg. Bradicàrdia accentuada. Respiració menys freqüent. Crioscòpia de la sang, — 0'72°. Mor en tractar de seccionar els neumogàstrics per veure els efectes sobre el cor i la respiració.

Autòpsia : Ronyons molt augmentats de volum i amb grans adherències. Vessament abdominal una mica tenyit de sang. L'estómac i l'intestí apareixen exangües.

Experiment 9

Gos de 9'5 kg.

18-VII-1924. Anestèsia, 100 cc. de cloralosa. Injecció de 10 cc. de sang urèmica (procedent de l'experiment 8). Lleuger

ascens de pressió. Injecció de 10 cc. de sang urèmica. Lleuger augment de pressió. Injecció de 10 cc. de líquid ascític (del mateix experiment). No puja la pressió. Injecció de 15 cc. de líquid ascític. Lleugeríssim ascens. Injecció de 70 cc. de sang urèmica. La pressió arterial puja poc. Injecció de 100 cc. de solució urea al 2 per 100. No puja la pressió arterial.

La secreció d'orina s'inhibeix lleugerament immediatament després de la injecció de sang urèmica. En canvi, després de la injecció d'urea, es produeix un augment de diuresi, immediatament.

Experiment 10

Gos de 23 kg.

23-VII-1924. A les 19 h. : Anestèsia èter-cloroform un xic accidentada. Pressió arterial, 14'5 cm. Hg. Respiració normal. Crioscòpia de la sang, — 0'57°. Nitrogen no proteínic de la sang, 0'48 per 1000.

Els dies 24, 25 i 26, l'animal es manté en molt bones condicions.

27-VII-24. Vòmits diarreics de gran intensitat. Sopor profunda. Atonia muscular. Respiració més ampla.

28-VII-24. Després de 113.39 hores de l'operació, anestèsia èter-cloroform (durant l'anestèsia, brusques sacsejades musculars). Crioscòpia de la sang, — 0'75°. Nitrogen no proteínic, 2'97 per 1000. Pressió arterial, 10'5 cm. Hg.

S'injecta, en diverses vegades, 45 cc. de solució d'urea al 10 per 100, per via intravenosa. Lleuger augment de pressió a cada dosi. No augmenten els símptomes tòxics.

Autòpsia : Aspecte del ronyó, com en els casos anteriors, presentant grans adherències, vessament peritoneal de poca intensitat.

Experiment 11

Gos de 19'5 kg.

29-VII-1924. 140 cc. de cloralosa. Injecció de 40 cc. de sèrum glucosat (per a afavorir la diuresi). Drenatge urèters. Pressió arterial, 14 cm. Hg. Injecció de 60 cc. de sang urèmica (de l'experiment 10). Cap modificació en la pressió i respiració. Injecció de 50 cc. de sang urèmica : el mateix efecte negatiu que l'anterior. Efecte de la sang urèmica sobre la secreció urinària.

Gotes per minut

Gotes per minut

5
7
6
5
4
6
5

9
7
6
7
5

<u>Gotes per minut</u>	<u>Gotes per minut</u>
5 (30 cc. de solució urea al 5 %).	
7	
9	
10	
8	
10	
5	
5	6
5	6
5	6 (45 cc. de sang urèmica).
6	3
4	4
5	9
4 (50 cc. de sang urèmica).	9
1'5	7
6	8
6	7
6	9
6	10

Lleuger augment de pressió arterial, 15 cm. Hg.

A les 20.05 h. : Lligadura urèters.

A les 20.58 h. : La pressió no s'ha modificat i la respiració ha disminuït un xic de freqüència.

Donem per acabat l'experiment, i en l'autòpsia trobem una lleugera dilatació de la pelvis renal i porció superior de l'urèter.

Experiment 12

Gos de 14 kg.

30-VII-1924. Anestèsia èter-cloroform. Pressió arterial, centímetres 11 1/2 Hg. Crioscòpia de la sang, — 0'58°. Nitrogen no proteínic de la sang, 0'52 per 1000.

A les 16.30 h. : Lligadura de l'urèter del cantó dret; lligadura del pedicle del ronyó esquerre.

31-VII-24. El gos presenta símptomes d'abatiment intens, vòmits, diarrees.

1-VII-24. Pressió arterial, de 8 a 1/2 cm. Hg. Crioscòpia de la sang, — 0'7°. Nitrogen no proteínic, 2'17 per 1000. Bradicàrdia : en tornar al ritme normal, l'animal es desperta i mor en afegir-li anestèsia.

Autòpsia : Ronyó dret augmentat de volum, ple d'orina; presenta poques adherències. Ronyó esquerre, necrosi asèptica que interessa la càpsula renal.

Experiment 13

Gos de 10 kg.

4-VIII-1924. Anestèsia èter-cloroform. Pulsacions per minut, 122. Crioscòpia de la sang, — 0'58°. Nitrogen no proteínic, 0'47 per 1000.

A les 17.15 h. : Lligadura de l'urèter dret, lligadura del pedicle esquerre.

Els dies 5 i 6 l'animal presenta bon aspecte; el dia 7 s'accentuen els símptomes d'intoxicació, sopor, vòmits, diarrees.

8-VIII-24. A les 17.30 h. : Anestèsia èter-cloroform. Pulsacions per minut, 50. Aquesta bradicàrdia va augmentant fins que para la respiració : el gos no reacciona amb tot i practicar-li la respiració artificial. Crioscòpia de la sang, — 0'75°. Nitrogen no proteínic, 2'85 per 1000.

Autòpsia : Ronyó dret engrandit i ple d'adherències. Ronyó esquerre internament degenerat.

Experiment 14

Gos de 12 kg.

11-VIII-1924. Anestèsia cloralosa, 140 cc. Pressió arterial, 14 cm. Hg.

A les 17.30 h. : Injecció de sang urèmica, 70 cc. Descens de pressió a 11 cm. de Hg. La respiració disminueix de profunditat.

A les 17.45 h. : Injecció de 150 cc. de sèrum fisiològic. Augment ostensible de pressió fins a 14 cm. Hg. Injecció de 60 cc. de sang urèmica desalbuminada. Augment transitori i descens de la pressió arterial a continuació.

A les 18.20 h. : Pressió, 16 1/2 cm. Hg.

A les 18.22 h. : Injecció de 80 cc. de sang urèmica. Descens de la pressió menys accentuada i reposició ràpida.

A les 18.30 h. : Lligadura del pedicle renal dret, procurant evitar el xoc operatori. Immediatament es produeix bradicàrdia intensa, diarrea i apnea persistent, que maten l'animal malgrat la injecció immediata de 150 cm³ de sèrum fisiològic.

Experiment 15

Gossa de 12 1/2 kg.

13-VIII-1924. Crioscòpia de la sang, — 0'56°. Pressió arterial, 14 cm. Hg. Pulsacions per minut, 120. Lligadura dels dos urèters.

A les 17.30 h. : Durant l'operació, en treure el ronyó a l'exterior, rompiment del parènquima del ronyó dret; se sutura amb catgut i i s'acaba l'operació sense cap més accident.

- 14-VIII-24. Estat general, mitjà; vòmits biliosos.
15-VIII-24. La trobem morta. Durant la nit avortà set fetus bastant desenrotllats.

Experiment 16

- Gos de 20 kg.
16-VIII-1924. Anestèsia èter-cloroform. Crioscòpia de la sang, — 0'56°.
16-VIII-24. A les 19 h. : Lligadura del pedicle i urèter esquerres.
17-VII-24. Se li dona menjar, però vomita les substàncies ingerides i presenta deposicions diarrièques. Ensopiment.
18-VIII-24. A les 17 h. : En el moment de lligar-lo a la taula de dissecció, mor de síncope cardíac. Crioscòpia de la sang, — 0'72°. Nitrogen no proteínic, 2'38 per 1000.
Autòpsia : En obrir l'abdomen surt líquid en abundància de la cavitat abdominal, molt tenyit de sang : en recollim un litre aproximadament. L'estómac i intestins apareixen completament pàl·lids; els mesenteris i epiplons, fortament vascularitzats, amb petites hemorràgies capil·lars; el fetge, de color clar.
Ronyó dret, augmentat de volum. Ronyó esquerre, degeneració asèptica de tot el ronyó i de la càpsula, formant una àrea perfectament isolada de la resta. Suprarenals poc alterats a l'examen macroscòpic. Canal raquidià : aspecte de la medul·la, normal. Líquid cefalo-raquidi en quantitat menor que en l'estat normal.

Experiment 17

- Gos de 15 kg.
18-VIII-1924. A les 17.30 h. : Anestèsia cloralosa, 170 cm. Injecció, 150 cc. de sèrum glucosat. Injecció líquid peritoneal de l'experiment 16 : no causa cap efecte notable.
A les 18.30 h. : Lligadura del pedicle renal esquerre. Al cap de pocs minuts, disminució de la freqüència respiratòria i bradicàrdia molt notable (tipus vagal).
A les 18.32 h. : Injecció de 250 cc. de sèrum glucosat, normalització de la freqüència cardíaca i respiratòria.
A les 18.35 h. : Nova injecció del líquid peritoneal, 150 cc.: cap efecte notable.
A les 18.40 h. : Lligadura del pedicle dret mantenint la lligadura de l'altre ronyó.
A les 19.15 h. : Lleugera disminució de pressió.
A les 19.25 h. : Injecció de 40 cc. de líquid peritoneal : cap efecte apreciable.
A les 20 h. : Segueix la disminució de la pressió arterial fins a 5 cm. Hg.
A les 20.05 h. : S'alliberen els pedicles lligats.

A les 20.10 h. : Síncope respiratori del qual es refà amb molta dificultat.

A les 29.30 h. : Pressió, 40 mm. Hg. Crioscòpia de la sang, — 0,63° i d'aspecte molt fluid.

Experiment 18

Gos de 18 kg.

20-VIII-1924. A les 19 h. : Anestèsia èter-cloroform. Temperatura anal, 40'1. Pulsacions per minut, 130. Ritme normal. Crioscòpia de la sang, — 0'64°. Nitrogen no proteínic, 0'58 per 1000. Glucosa, 0'98. Lligadura d'urèters. Síntomes d'intoxicació com en els altres casos.

28-VIII-24. Crioscòpia de la sang, — 0'72° Temperatura anal, 38'4. Pulsacions per minut, 124. Pressió arterial, 10 1/2 centímetres Hg. Nitrogen no proteínic, 1'94 per 1000. Glucosa, 0'9 per 1000. Després de la injecció hipertònica de fosfat sòdic, la glucèmia puja a 2'1 per 1000.

A les 19 h. : Injecció de 30 cm. de solució de fosfat disòdic al 15 per 100, i després, 20 cc. més, sempre amb els mateixos resultats.

Experiment 19

Gos de 18 kg.

21-VIII-1924. A les 18 h. : Anestèsia èter-cloroform, sense accidents. Lligadura artèria renal i urèter del ronyó dret. Lligadura de tot el pedicle en el ronyó esquerre. Temperatura, 39'5. Crioscòpia de la sang, — 0'61°. Pulsacions per minut, 84. Pressió, 13 1/2 cm. Hg. Nitrogen no proteínic, 0'47 per 1000. Glucèmia, 0'97 per 1000.*

22-VII-24. A les 12 h. : Animal molt decaigut, vòmits i diarrea.

23-VIII-24. A les 17 h. : Temperatura, 39. Crioscòpia de la sang, — 0'68°. Pressió, 10'2c m. Hg. Nitrogen no proteínic, 1'54. Glucèmia, 0'85 per 1000. Injecció de solució hipertònica de fosfat disòdic en tres vegades, 45 cc.; produeix efectes depressors i acceleració dels moviments respiratoris.

Experiment 20

Gos de 12 kg.

23-VIII-1924. Anestèsia cloralosa, 120 cc. Injecció de solució hipertònica de fosfat disòdic, polípnea molt lleugera i descens de la pressió arterial : efectes que es repeteixen amb una nova injecció. Injecció de 40 cm. de sang urèmica (de l'experiment 18); hipertensió arterial i diuresi. Injecció de la mateixa sang urèmica, 100 cc. : efectes més intensos. Injecció de 50 cc. de sang urèmica : efectes semblants.

Experiment 21

Gos de 15 kg.

4-IV-1924. A les 13 h. : Anestèsia cloroform-èter. Lligadura del pedicle dret. Lligadura vena renal esquerra. Temperatura, 39'6. Pulsacions per minut, 126. Crioscòpia de la sang, — 0'59°.

A les 10 h. del dia 5, trobat mort.

Autòpsia : Mort per hemorràgia interna, procedent del ronyó, al qual s'havia lligat la vena.

Experiment 22

Gos de 12 kg.

12-IX-1924. A les 17.30 h. : Anestèsia cloroform-èter. Lligadura bilateral de les dues venes renals. Pressió arterial, 14 centímetres Hg. Temperatura, 39'4. Pulsacions per minut, 116. Crioscòpia de la sang, — 0'58°. Nitrogen no proteínic, 0'49. Glucèmia, 1'1 per 1000. Reacció actual, pH 7'18.

13-IX-24. Síntomes generals d'intoxicació.

14-IX-24. Sopor; continuen vòmits i diarrees en les quals hom pot observar deposicions mucosanguinolentes.

15-IX-24. A les 17 h. : Anestèsia cloroform-èter. Pressió arterial 10 1/2 cm. Hg. Pulsacions per minut, 128 (les quals disminueixen durant l'experiència). Crioscòpia de la sang, — 0'75°. Nitrogen no proteic, 2'35 per 1000. Reacció actual, pH 7'10. Glucèmia, 0'92.

Per evitar factors modificadors efectuarem la segona part d'aquesta experiència sense anestèsia general, aprofitant l'ensofiment del gos. Sense cap motiu que pugui explicar-ho, coincidint amb uns moviments musculars actius, es produeix una enorme bradicàrdia i un augment d'amplada dels moviments respiratoris. La injecció de 10 cc. de solució d'urea al 40 per 100 no produeix cap efecte. La secció dels neumogàstrics no altera la bradicàrdia, però fa caure la pressió i produeix una apnea prolongada que dura uns dos minuts. Injecció de 250 cc. de sèrum fisiològic, augmenta la pressió arterial, normalitza la respiració i la freqüència cardíaca.

Autòpsia : Ronyons fortament hiperemiats que arriben a produir hemorràgia bilateral circumscrita a la cel·la renal.

Experiment 23

Gos de 22 kg.

17-IX-1924. A les 11 h. : Anestèsia cloralosa, 220 cc.

A les 11.5 h. : Presa de sang. Injecció de 10 cc. de solució de ClH al 10 per 100. Intensa reacció respiratòria i descens brusca de la pressió arterial.

A les 12.30 h. : Lligadura dels dos pedicles renals.

A les 14 h. : Tercera presa de sang.

A les 11.05 h. : Injecció de 10 cc. de solució de CIH al 10 per 100.

L'animal mor a conseqüència d'aquesta injecció, defensant-se contra la injecció àcida amb una taquipnea que, sense l'emuncatori renal, ha resultat insuficient.

Experiment 24

Gos de 24 kg.

24-IX-1924. A les 13 h. : Anestèsia cloroform-èter. Lligadura artèries renals. Temperatura, 38'5. Pulsacions per minut, 90. Nitrogen no proteínic, 0'51 per 1000. Crioscòpia de la sang, — 0'58°. Reacció actual, pH 7'28. Pressió arterial, 14 cm. Hg.

25-IX-24. A les 12 h. : Ensopiment molt pronunciat, vòmits i diarrea.

26-IX-24. A les 18 h. : Pes, 16 1/2 kg. Temperatura, 38'1. Nitrogen no proteínic, 1'92 per 1000. Crioscòpia de la sang, — 0'70°. Reacció actual pH 7'12. Pressió arterial, 17 cm. Hg.

La considerable hipertensió que presenta aquest gos desapareix amb una injecció de 250 cc., una estona després no modifica la pressió arterial, sinó que més aviat produeix un descens lleuger, ensems que una excitació motora apreciable. No es produeixen convulsions. La injecció de 80 cc. de solució de clorur sòdic al 5 per 100, produeix un lleuger augment en la pressió arterial.

Una nova injecció de 250 cc. de solució de clorur sòdic al 5 per 100 produeix una lleugera onda vasomotora de poca intensitat.

Les experiències n.º 3 i 4 no s'esmenten per haver mort els gossos de síncope anestèsic, en la primera fase de l'experiment.

COMENTARIS ALS SUSDITS EXPERIMENTS

Després d'haver escrit el detall de les nostres experiències, ¿estem autoritzats per afirmar, d'una manera rotunda, que amb totes les tècniques que hem utilitzat els resultats han estat idèntics? Evidentment, no. Malgrat no ésser-ho, tots els quadres morbosos obtinguts en els nostres experiments tenen de comú la presentació d'una sèrie de símptomes d'intoxicació greu que acaba en pocs dies amb la vida dels animals a causa dels canvis profunds que experimentaren per aquelles intervencions.

Ens interessa, però, afirmar que les lleugeres diferències que hom pot trobar segons el procediment emprat per a obtenir la urèmia experimental, tenen llur explicació en el fet que no és igual allotjar en la cavitat abdominal dos ronyons uronefròsics que tenir-los necrosats o bé amb lleugeres alteracions, o no tenir-los. Aquestes diferències anatomo-patològiques no són en va i han de produir, segons com siguin, alteracions químiques indubtables.

La doble nefrectomia i la lligadura d'ambdós urèters han estat practicades en els experiments 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11 i 18, essent els resultats obtinguts, poc variables els uns dels altres i contràriament al que afirmen alguns autors (Pari) que la lligadura dels dos urèters produeix la mort amb més rapidesa. Hem vist que no és així, sinó més aviat al contrari, ja que la major supervivència que hem tingut de 113.5 hores, correspon a un dels casos en què havíem lligat els urèters; supervivència que no volguérem portar fins al límit, però que, a jutjar per la resistència amb què el gos va rebre la injecció d'una forta quantitat d'urea i els efectes de l'anestèsia èter-cloroform, no hauria estat estrany que la vida d'aquest animal s'hagués perllongat bastantes hores més.

En la nefrectomia, la supervivència aconseguida sense comprometre la segona part dels experiments ha estat de 50 a 92 hores.

Les intervencions fetes sobre els vasos renals o sobre tot el pedicle han donat símptomes d'intoxicació més intensos i una menor resistència per a les manipulacions posteriors; i així veiem que els casos 12, 13 i 16, en els quals havíem fet lligadura del pedicle, d'un cantó, i de l'urèter de l'altre, moriren tots tres de paràlisi cardíaca, el primer després d'una intensa bradicàrdia, el 13 en

rebre els primers vapors de la segona anestèsia i l'últim en ésser lligat a la taula d'operacions.

¿Cal atribuir-ho a productes resultants de la ràpida desintegració del teixit renal produïts en bloquejar d'una manera brusca i comprometre definitivament la nutrició del ronyó? En els casos en què hem lligat tot el pedicle renal, el resultat immediat ha estat la necrosi asèptica del ronyó afectat, així com del teixit perirrenal. La lligadura de les venes renals dóna lloc a una enorme hipertensió en el si del parènquima renal que produeix hemorràgies perirrenals, i en un cas foren causa que l'animal operat morís d'hemorràgia interna, produint-se en l'altre una hemorràgia limitada a les cel·les renals. La lligadura de les artèries deixa exsangüe el ronyó, el qual, al cap de dos o tres dies d'ésser operat, agafa una consistència extremadament blana, i es noten amb una inspecció simple els efectes d'una alteració definitiva del parènquima.

És, doncs, molt versemblant que en els casos d'isquèmia del ronyó, els teixits nobles d'aquest es trobin alterats i vessin a la sang productes que podrien contribuir a augmentar la intensitat del trastorn tòxic; quant a l'alteració del ronyó a conseqüència de la lligadura del pedicle, és d'una naturalesa tal (necrosi del teixit renal), que la seva destrucció és irremeiable i definitiva.

Alessandrini i Giani asseguruen que la lligadura temporal de l'artèria o de la vena renal no implica la supressió de l'òrgan, permetent després (en restablir-se la circulació) la «restitutio ad integrum». Castaigne i Rathery afirmen que les intervencions unilaterals de lligadura de vasos o de tot el pedicle provocarien una mortalitat elevada a conseqüència de les alteracions que aquestes provocarien en l'altre ronyó. Ignatowski dóna una gran importància, en els casos de supressió de la funció renal

per lligadura dels urèters, a la formació de toxines l'origen de les quals diu que desconeix, i sosté que els seus animals d'experimentació toleren molt millor la nefrectomia unilateral que qualsevol de les altres intervencions, per la influència de les esmentades nefrotoxines.

Aquestes observacions corroboren l'afirmació que assenyalàvem més amunt, que les intervencions fetes per nosaltres sobre els vasos renals o sobre tot el pedicle precipitaven la mort dels animals operats a causa de sumar-se a la intoxicació urèmica una destrucció activa del teixit renal.

Tenim ja en marxa investigacions histofisiològiques per a aclarir bé la naturalesa d'aquestes alteracions, ultra les que tindran lloc en el fetge i glàndules suprarenals, els quals és evident que sofreixen alteracions en la urèmia experimental.

De les alteracions macroscòpiques en altres òrgans que hem pogut identificar amb major freqüència són aquelles que es localitzen a l'aparell digestiu : lesions irritadores de la mucosa, isquèmia, altres vegades congestió accentuada i hemorràgies mesentèriques.

Hem trobat ascitis en dues ocasions. Per part del cor i del sistema nerviós no poguérem comprovar alteracions macroscòpiques dignes d'interès.

El N no proteínic el trobem, en les nostres experiències, en proporcions bastant altes, en aquells casos en què poguérem determinar-lo; però no hem pogut establir diferències quantitatives en relació amb les distintes intervencions que practicàrem. Únicament ens fou possible de comprovar una certa proporcionabilitat entre la quantitat de N no proteínic i el nombre de dies que sobrevisqueren els animals a l'operació. Tampoc no veiérem augmentar amb el N la intensitat dels trastorns que presentaren els mateixos animals d'experiència.

Hauria estat molt interessant de determinar paral·lelament el que corresponia, en el N no proteínic, a la urea i al N residual per a verificar les observacions clíniques de Chabanier i Costa; però no hem tingut l'oportunitat de fer-ho.

Davant l'enormitat de cossos que poden resultar d'una catabòlia insuficient, per la destrucció cel·lular que hom observa en els gossos urèmics, l'atribuir a una sola substància les complexes accions que hem vist, resulta en extrem aventurat, i el sorollós fracàs de les teories basades en aquelles és la prova evident del que hem dit fins ara.

Backmann creu que la hipertensió en els gossos amb insuficiència operatòria en els ronyons és deguda a l'augment del N no proteínic de la sang. Dopter, Gouraud i Marasini l'atribueixen a hiperfunció suprarenal. Voelgeman diu que l'èstasi d'orina en el ronyó produeix una descàrrega d'adrenalina amb els seus efectes típics. Nosaltres no hem pogut observar aquesta acció en cap de les nostres experiències.

En els dos únics casos en què veiérem hipertensió (24 i 7) podria ésser atribuïda, en un d'aquests (lligadura de les artèries renals), a productes procedents de l'alteració del teixit renal en harmonia amb la clàssica acció hipertensora dels extractes renals, comprovada repetidament per Tigersted i Bergmann i per Pi Suñer, etc.; en l'altre la hipertensió era de 5 mm. de Hg, però amb bradicàrdia en ambdós casos, per la qual cosa l'acció hipotètica de l'adrenalina ens sembla fora de lloc.

La hipotensió arterial és, en canvi, la regla en els nostres gossos urèmics. A què podria ésser atribuït aquest trastorn tan constant en la urèmia experimental? Dopter i Gourand, Dare i Luksch atribueixen la hipotensió dels gossos nefrectomitzats com a deguda a una hi-

pofunció suprarenal per desaparició del contingut en adrenalina en aquestes glàndules, i atribueixen la hipotèrmia a la mateixa causa. Backmann troba, en els animals nefrectomitzats, una fase *ante mortem* d'hipertensió que també atribueix a l'augment d'N no proteínic; però nosaltres no hem observat mai l'esmentat fenomen hipertensiu malgrat les fortes concentracions de nitrogen trobades.

Es molt probable que la mateixa causa productora de la hipotensió arterial sigui també responsable de la hipotèrmia. És evident que, sense necessitat de recórrer a la hipòtesi de Dopter i Gouraud, de la hipofunció suprarenal, aquest fenomen podria ésser explicat per la intensa intoxicació de totes les cèl·lules de l'organisme, entre elles les del sistema nerviós central.

Ja hem vist com la urea és el factor que té menys importància en la determinació dels símptomes urèmics i que, fins admetent que la urea retinguda en el si dels teixits hi sigui en quantitat major que en la sang, no és prou per si sola per a produir els símptomes que li són atribuïts; ja que els efectes obtinguts per ingestió de grans quantitats d'urea no poden comparar-se amb la quantitat d'aquesta elaborada per l'organisme en un temps limitat. Però ha estat tan enorme la importància atorgada a aquesta substància, que recentment torna a preocupar a investigadors americans (Leister, Hewlet, Gilbert i Wicket), i ens ha dut a repetir en els nostres gossos algunes experiències ja realitzades.

En els nostres experiments 1, 5, 6, 10 i 24, injectant, un cop urèmics, quantitats variables d'urea, els resultats han estat sempre negatius; però on hom s'adona més de la gran error dels qui pretenen identificar la urèmia amb una intoxicació per la urea, és emprant la sang urèmica i comparant els resultats sobre la diuresi d'a-

questa amb la urea, experiència que ja va efectuar Pi Suñer en 1906 i que nosaltres hem repetit novament en un dels nostres casos.

Injectàrem a un gos (experiment 11), amb els seus ronyons íntegres, la quantitat de 50 cc. de sang urèmica, la qual dóna una crioscòpia — 0'75° i N no proteic, 2,97 per 1000, la qual cosa suposa una de les valors més altes obtingudes. Amb tot i això, hom veu que no produeix a aquesta dosi efectes apreciables en la circulació ni respiració; en canvi, sobre la diuresi provoca una inhibició ràpida i passatgera, seguida d'una diuresi apreciable : aquest efecte es repeteix en una segona injecció de 45 cc.

Suposem, com solen alguns autors, que aquests efectes són deguts a l'acció de la urea : la injecció d'una quantitat igual o superior d'urea ha de produir efectes, si no perfectament paral·lels, comparables almenys. No és així, doncs : la injecció d'urea va seguida d'una diuresi més marcada, però sense l'efecte inhibitor inicial.

Per tant, veiem com, davant de la urea, el ronyó reacciona d'una manera diferent que davant de la sang urèmica.

És més : les dosis lleugeres d'urea (4 ó 5 cgr. per quilo) semblen haver produït més aviat una acció tònica sobre la circulació (experiments 5 i 6). Aquest efecte tònic és aprofitat en fisiologia per a la circulació en cors isolats (Backmann, Lambert, etc.).

Una de les alteracions circulatòries observades per nosaltres amb major freqüència, ha estat la bradicàrdia.

En la urèmia experimental ha estat trobada gairebé constantment per Feltz i Ritter, Limbeck, Backmann, etcètera; però, al nostre entendre, les interpretacions donades pels esmentats autors pateixen d'un greu inconvenient : el de voler referir totes les bradicàrdies

observades a idèntics mecanismes, quan sabem que és possible que no sigui així, segons es dedueix de les nostres experiències. Cal tenir en compte, en primer lloc, l'estat dels canvis nutritius del cor. Quan el metabolisme de tot l'organisme es troba tan alterat per la manca dels òrgans depuradors més importants de l'economia, el cor elimina amb dificultat els productes catabòlics que resulten de la seva activitat a causa de trobar-se nodrit per una sang, les propietats físicoquímiques de la qual es troben seriosament alterades.

Aquest fet només és suficient per a explicar un trastorn com el que ens ocupa. La hipòtesi que fos una excitació del centre moderador cardíac, per ésser la més fàcil de trobar, ha estat generalment acceptada; però nosaltres sostenim que no és l'única, ja que la freqüència de la paràlisi cardíaca que dona la nostra estadística no troba en el mecanisme reflex una explicació totalment satisfactòria. Demés, en els casos 8 i 22, la secció dels pneumogàstrics fou seguida, en un d'ells, de paràlisi cardíaca (n.º 8) i en l'altre (n.º 22) la bradicàrdia s'accentuà encara més, però tornà a la normalitat amb una injecció d'una solució alcalina.

En l'experiment 7, efectivament, la bradicàrdia es pot justificar per l'acció d'un reflex moderador, ja que la secció dels neumogàstrics produeix, ipso facto, els efectes clàssics, hipertensió passatgera i taquicàrdia, amb retorn a la pressió normal i sostenint-se després amb una freqüència major que abans de la secció nerviosa.

Feltz i Ritter creien que la bradicàrdia, així com els altres símptomes de la intoxicació urèmica, eren deguts a l'acció de les sals de potassi. Aquesta manera de veure, si no ens arribés amb el mateix to exclusivista que sempre hem combatut, no repugna com a explicació parcial de certs símptomes.

L'emmagatzemament en la sang de sals de K procedents de la intensa descomposició de les albúmines (plasmolisi) dels teixits, podria tenir una acció directa sobre el miocardi; però la dosi paralitzant, segons Meyer i Gottlieb, és a la concentració de 0,08 gr. per 100 en la sang, i ens sembla dubtós que, amb tot i admetre una intensa destrucció cel·lular durant les hores que dura la supressió de la funció renal, la quantitat de sals de potassi assoleixi les proporcions esmentades.

Avui nosaltres no tenim arguments objectius per a negar en absolut l'acció de les sals de potassi. Ens sembla fora de dubte que en alguns casos la bradicàrdia és produïda per acció química (catabolits paralitzants) directa sobre el cor, i les injeccions de clorur sòdic iso i hipertòniques, en quantitat suficient per a provocar una dilució apreciable, suprimeixen aquells efectes. Pensem insistir sobre aquest punt en futures investigacions.

El mecanisme de la bradicàrdia podria, en els nostres casos, reconèixer un origen múltiple:

1.^r Origen central, acció sobre centre moderador bulbar.

2.ⁿ Origen reflex, hipertensió que excitaria fibres del nervi depressor i tancament de l'arc reflex (n.º 24) per les fibres moderadores.

3.^r Acció química, catabolits de la destrucció cel·lular, que actuarien directament sobre el cor.

Les pacients investigacions que advoquen per ampliar la importància que fins ara hom ha donat a la reacció actual de la sang en els trastorns secretoris de la glàndula renal van veient coronats llurs esforços: aquestes tècniques fisiològiques entren ulteriorment en la pràctica clínica.

La reacció actual i potencial de la sang, junt amb l'anàlisi del CO₂ alveolar, es col·locaran ràpidament en primera línia en la semeiòtica renal.

Però és de desitjar que aquest progrés, en lloc d'ésser utilitzat per a la formació de noves hipòtesis, sigui després en l'esclariment tan ràpid com sigui possible de les incògnites del problema de les quals ens ocupem.

Existeix una relació íntima entre aquesta determinació de la reacció de la sang i els canvis metabòlics de les cèl·lules, especialment en aquella fracció de canvis nutritius, en què els fosfats i carbonats juguen un paper tan important.

Els principis àcids produïts pel recanvi metabòlic equivalen, en l'home, a 3 ó 3,5 gr. de SO_4H_2 pur al cap de 24 hores (Maclean).

Doncs bé : tant en l'home com en els animals d'experimentació, especialment en els carnívors, es produeixen quantitats elevades d'àcid que si no poden ésser eliminades per les glàndules renals en forma de fosfats àcids, per trobar-se aquelles inutilitzades, a propòsit, o sigui amb fins experimentals, donaran lloc necessàriament a trastorns d'importància mentre l'organisme no es desfaci d'aquests elements per excretar.

Nosaltres hem practicat determinacions en els casos 22 i 24 i hem trobat valors que poden confirmar que la determinació de pH en la sang té un veritable interès.

En l'experiment 23 hem volgut veure com es comportava el mateix animal davant l'ingrés bruscat d'una quantitat d'hidrogenions abans i després de pinçar els seus pedicles renals, i hem vist que la manca de l'emunctori renal produeix la mort a la segona injecció.

Veiem, doncs, d'una part, com la reacció de la sang en la urèmia experimental deriva cap a valors lleugerament àcids, i, de l'altra, la necessitat dels ronyons per a solucionar conflictes bruscos en la reacció actual d'aquella.

No hauríem de fer referència als símptomes convul-

sius, ja que no havent observat mai el desenrotllament de la urèmia obtinguda amb els procediments exposats, no estem obligats a tractar-ne; però el fet que alguns autors els hagin trobat ens obliga a abordar la qüestió, encara que no sigui sinó per a indicar les experiències addicionals que hem portat a cap valent-nos d'injeccions intravenoses hipertòniques en gossos ja urèmics sense aconseguir el nostre objecte, ja que en ocasions, com la de l'experiment 6, arribarem a concentracions brutals (30 per 100) i l'animal morí de paràlisi cardíaca, com hauria succeït a un gos sà que s'hagués trobat en el seu cas.

En la urèmia experimental del gos té lloc un síndrome d'intoxicació ràpida, però sense convulsions.

Podríem ara deixar volar la fantasia basant-nos en les nostres experiències; però preferim el recolliment i la reflexió, ja que aquestes investigacions són per a nosaltres una anella solta d'una cadena molt llarga.

Creiem que cal insistir en les investigacions clàssiques i donar una empenta vigorosa a les investigacions físico-químiques, anàlisis de la sang i el CO_2 alveolar; nitrogen urinari no dosificat en les seves relacions amb les funcions del ronyó la taxa de pH, i el metabolisme salí.

CONCLUSIONS

La urèmia obtinguda en els gossos amb els procediments ja descrits es caracteritza pels símptomes següents: en un primer estadi, vòmits, diarrea i anorèxia; després, depressió gradual i progressiva, aflluiment i, per fi, hipotèrmia i bradicàrdia que condueixen ràpidament a la mort.

No és deguda, com han pretès i encara sostenen

alguns autors, a la intoxicació per la urea, ja que aquesta substància és relativament innòcua, sinó deguda a una intoxicació complexa per manca de l'acció depuradora dels ronyons (funció antitòxica), que tenen la propietat, en estat normal, de transformar catabolits de gran molècula en excreta urinari, i que es tradueix, demés, per trastorns evidents de les propietats físicoquímiques de totes les cèl·lules de l'organisme. La quantitat de N no proteínic emmagatzemat en la sang a conseqüència de la intoxicació urèmica, és independent de la tècnica emprada, i dintre de grans límits, és proporcional als dies de duració del síndrome provocat i de la intensitat dels símptomes tòxics, no essent aquest índex nitrogenat sinó un dels molts factors causa de la mort.

La bradicàrdia que observem és deguda gairebé sempre a l'acció *in situ* dels catabolits uremians que, compromentent la nutrició, dificulten el treball normal de miocardi. Amb tot, poden coexistir altres mecanismes productors de bradicàrdia.

En les nostres experiències la pressió arterial descendeix sempre, i, encara que en rares ocasions pot elevar-se sobre el normal, són casos deguts a l'acció hipertensora de substàncies que reconeixen amb tota probabilitat un origen renal.

En la urèmia experimental hom pot observar una lleugera acidosi, malgrat els mecanismes reguladors que resten per a regular la reacció actual de la sang.

Les convulsions constitueixen, en els quadres simptomàtics obtinguts per nosaltres, un símptoma absolutament estrany.

Amb tot i l'augment de concentració de la sang en els gossos urèmics, aquests resisteixen bastant bé les injeccions de solucions salines hipertòniques.

Des de la presentació d'aquesta Memòria fins a la

seva publicació, els nostres treballs han progressat utilitzant la tècnica de Bradford (insuficiència operatòria dels ronyons). Els resultats obtinguts no podran afegir-se ací, i, per tant, dintre de poc temps, seran motiu d'una nova publicació.

Institut de Fisiologia
Facultat de Medicina de Barcelona

BIBLIOGRAFIA

- Cl. Bernard*, Le Science Experimentale. París, 1878.
Volhard, F., Enfermedades del riñón. Trat. de Mohr y Staehelin traducció espanyola, XII; 1922.
Bright, Reports of medical cases, I; 1827.
Adisson, On the disorders of the brain conected with diseased kidneys. Londres, 1839.
Prevost y Dumas, Examens du sang et ses actions dans les divers phenomènes de la vie. París, 1822.
Frerichs, Untersuchungen über den urämischen Process, 1865.
Cl. Bernard y Barresvill, C. R. Acad. des Sciences, 1885, 834.
Cl. Bernard, Leçons sur les propriétés et alterations des liquides de l'organisme. París, 1879.
Cushing, La secreción de orina, traducció espanyola. Madrid, 1920.
Traube, Beitrage zur Pathol. und Phys. 1871.
Picot, Les grans processus morbides. París, 1876.
Feltz y Ritter, De l'urémie experimentale. París, 1881.
Franke Goertz y Kryzanoski, C. R. Soc. de Biologie, xc, 305; 1924.
Munch, Berliner klin. Woch, n.º 7; 1864.
Pal, Medizinische klin Wochens, 885; 1912.
Widal, C. R. Soc. de Biologie, 748, 1904.
Vaquez, La hipertensión arterial. Resumen de las conferencias profesadas en Buenos Aires. Semana Médica. Argentina, n.º 5; 1924.
Voit y Oertel, Zeits, für. Biologie, 140; 1868.
Grehant y Quinquaud, C. R. Academie des Sciences, 383; 1884.
Richet, Ch., C. R. Academie des Sciences, 124; 1881.
Fleischer, Berliner klin. Wochens, 275; 1882.
Strumpell, Patología y terapéutica de las enfermedades internas. Traducció espanyola, 1916.

- Bouchard*, Leçons sur les autointoxications dans les maladies. Paris, 1887.
- Ascoli, G.*, Vorlesungen über Urämie. Jena, 1903.
- Pi Suñer*, La antitoxia renal. Barcelona, 1907.
- Macleán*, Modernos métodos de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del riñón. Traducción española, 1923.
- Nothnagel*, Handbuch d. esp. Pathol. un Therap., 81; 1896.
- Chabanier y Costa*, C. R. Société de Biologie, LXXXIII, 723; 1920.
- Weil*, L'azotemie au cours de les nephr. croniq. Paris, 1913.
- Abelous i Bardier*, Journal de Phys. et de Pathol. Gener., x, 627, 1908; xi, 34 y 777, 1909.
- Tschertkoff*, Deutsche Med. Woche. 36; 1914.
- Straub y Slayer*, Munchener Mediz. Woche. LIX, 569; 1912.
- Sellard*, Principles of acidosis. Cambridge, 1917.
- Porges y Leindorfer*, Zeits. für klinische Mediz, LXXVII, 464; 1913.
- Elmerdorf, P.*, Bioch. Zeits, LX, 438, 1914.
- Pfeifer*, Das problem des verbrühungstodes. Wien, 1903.
- Bradford*, Disease of the kidney en Albutt, Rolleston System of Medicine. London, 1919.
- Fedeli*, Archives Italiennes de Biologie. Journal de Phys. et Path., 19; 1912.
- Dale y Kelaway*, Cit. p. Bayliss en The colloidal states in the medical and physiological aspects. London, 1922.
- Limbeck*, Arch. f. Experiment. Path. und Pharmac., xxv, 1889.
- Asher y Pearce*, Zentralb. für Phys, xxvii, 584, 1913.
- Bellido*, Treballs de la Soc. de Biologia, 81; 1918.
- Backmann*, C. R. Société de Biologie, LXXIX, 20; 1916.
- Pari, G.*, Arch. Italiennes de Biologie, LIX, 280; 1913.
- Veeselkin y Kartavevsky*, Journal de Phys. et de Path. Gen., xvi; 1918.
- Jehn*, Zeits. f. Experi. Pathol. und Therap., vi, 26; 1909.
- Sauerbruck y Heyde*, Zeits. f. Exp. Mediz. und Therap., n.º 6; 1909.
- Morpurgo, B.*, R. Acad. Nazionale dei Lincei, xxx, 118; 1921.
- Frouin, Mayer y Rathery*, C. R. Soc. de Biologie, 528; 1913.
- Pi Suñer y Bellido*, Treballs Soc. Biologia, v, 81; 1917.
- Pi Suñer y Alomar*, C. R. Soc. de Biologie, LXXI, 369; 1911.
- Voelgemann*, Arch. f. exp. Pathol. und Pharm., LXXIV, 181; 1913.
- Rosenberg*, Münchener Mediz. Wochens., 1916.
- Leiter*, Archiv. of Internat. Medecine, 321; 1921.
- Meyer y Gottlieb*, Farmacologia Sperimentale. Trad. italiana. Milano, 1915.
- Danielopolu*, Archiv. des Maladies du Coeur, des vaisseaux et du sang, 17; 1911.
- Hewlett, Gilbert y Wickett*, Archiv. of internal. Medicina, 636; 1916.