

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13, MADRID. Teléfono 22 18 29.

TOMO LXI

15 DE MAYO DE 1956

NUMERO 3

REVISIONES DE CONJUNTO

NEFROSIS

M. ESPINAR-LAFUENTE.

Clinica Médica Universitaria y Sección del C. S. I. C.
Granada.

Director: Prof. E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

I.—INTRODUCCIÓN.

La evolución de los conceptos científicos sigue las huellas marcadas por los conocimientos que les sirven de base. Aunque frecuentemente la especulación filosófica se adelanta a los hechos, estableciendo teorías o hipótesis que durante algún tiempo sirven de fecundo estimulante para estudios e investigaciones de toda índole, hasta que, finalmente, son confirmadas o desechadas, es tan sólo la adquisición definitiva de conocimientos fundados sobre hechos incontrovertibles lo que permite el progreso científico, sentando las bases firmes sobre las que han de edificarse los futuros avances.

A mediados del siglo XIX la Medicina dogmática o sistemática había llegado a una crisis invencible. Toda vía la filosofía idealista, en la que aquélla se basaba, había de dar sus últimos frutos con la obra de los grandes filósofos románticos germanos; pero sus fundamentos se encontraban ya considerablemente minados con las aportaciones hechas en el campo de la filosofía natural, por GOETHE en la misma Alemania, y por HUME y COMTE fuera de Alemania. En el campo de la Medicina, los esfuerzos de anatómicos como BICHAT y MAGENDIE y de clínicos como BRIGHT y ADDISON colocaron los cimientos que permitirían a la ciencia médica experimentar el gigantesco crecimiento característico de la segunda mitad del siglo XIX y la primera del actual, utilizando los procedimientos introducidos por el modo de pensar científico-naturalista.

Se fija generalmente el origen del criterio actual de localización anatómica de las enfermedades en la aparición del trabajo de MORGAGNI, *De sedibus et causis morborum*, en 1761. Pero había de transcurrir todavía una centuria, durante la cual florecieron las especulaciones y los "sistemas", hasta que RUDOLF VIRCHOW fundara su *Patología celular*. Su expresión, según la

cual enfermedad es la vida bajo condiciones anormales¹, sigue vigente en la actualidad. Mas la comprobación de nuevos hechos y la adquisición de nuevos conocimientos ha sido desde entonces tan copiosa, y tan vertiginoso el ritmo del progreso, que si en la época anterior a VIRCHOW era de lamentar la profusión de teorías y especulaciones insuficientemente fundamentadas, en la nuestra se siente la necesidad, por el contrario, de la construcción de grandes síntesis mentales que reúnan la multitud de datos inconexos y dispersos en una totalidad omnicomprendiva y coherente.

En la introducción a una conferencia sobre patología del tejido conjuntivo dictada hace tres años, pretende ROF CARBALLO² que sólo cuatro teorías generales de la enfermedad de verdadera importancia han surgido en el curso de los últimos treinta años. Serían éstas el concepto del sistema reticuloendotelial, de ASCHOFF y KILYONO; la patología de la permeabilidad como teoría del comienzo morbo, de EPPINGER; la teoría del stress, de SELYE, y la de las enfermedades de disreacción, de JIMÉNEZ DÍAZ. Junto a ellas señala la existencia de ciertas tendencias, que reputa como de carácter más amplio, pero que no considera como verdaderas teorías de la enfermedad, en las que incluye a la patología funcional, la teoría de la alergia, la tesis genética-constitucional y la medicina psicosomática. Sin embargo, a mi modo de ver, tan sólo la teoría de la permeabilidad de EPPINGER se puede considerar como una auténtica teoría general de la enfermedad, aunque de proporciones relativamente modestas. Las otras, si bien representan, cada una de ellas, formidables avances en nuestra comprensión del modo cómo el proceso de la enfermedad actúa sobre el organismo humano, no parecen ser teorías comprensivas de la totalidad del fenómeno morbo. La mejor prueba de ello reside en el hecho de que ninguna de estas tres teorías se excluye mutuamente, sino que en cierto modo se complementan. Esto es así porque cada una de ellas se orienta hacia la consideración de un aspecto parcial del proceso de la enfermedad, pero no trata de abarcar ésta como un todo.

En realidad, desde que VIRCHOW reconociera hace cien años que la enfermedad no es "algo" que se agrega desde fuera al organismo sano, sino un "proceso" o "movimiento" que sucede en el propio organismo, sólo ha habido hasta hoy tres intentos de establecer una auténtica teoría general de la enfermedad. El primero surgió del enorme caudal de descubrimientos que aportó en su tiempo la Bacteriología, y fué esbozado por los propios bacteriólogos, quienes creyeron ver en todos los casos de enfermedad la existencia de un proceso in-

feccioso en el que lo decisivo era la *lucha entre dos organismos vivos*, desarrollada en el seno del macroorganismo. Casi paralelamente se desenvolvió el segundo intento, basado en los estudios acerca de la *evolución* y de la *herencia*, y expresada como *teoría de la constitución*. Esta surgió en un principio como una crítica de la teoría infecciosa, apoyada en el hecho acabado de conocer, y cuya enorme trascendencia fué ya intuida, aunque no explicada, de la *predisposición individual hacia las infecciones*. Según esto, no se podía admitir el proceso infectivo con el criterio simplista que expresaba la frase de COHNHEIM: *Se tuberculiza todo aquel en cuyo organismo el virus tuberculoso logra desarrollarse*; frente a esto, se afirmó que la constitución individual, resultado de la colaboración de factores heredados y adquiridos, jugaba un papel decisivo. Más tarde se vió también que ciertas enfermedades no podían ser consideradas como resultado de la intervención de un agente infeccioso, sino que se desarrollaban autónomamente, a veces expresando una tendencia que estaba ya manifiesta en los familiares del enfermo, con lo que el establecimiento de este capítulo de las *enfermedades constitucionales* dió su impulso definitivo a la teoría de la constitución individual como soporte y motor fundamental de la enfermedad. Según esta teoría, la enfermedad expresaría en cada caso la *propia constitución del sujeto deformada*, por decirlo así, caricaturizada.

Del acoplamiento de ambas teorías, infecciosa y constitucionalista, hemos estado nutriéndonos todos los médicos, sabiéndolo o sin saberlo, durante los últimos cien años. Basta con repasar el índice de cualquiera de las obras publicadas durante este siglo sobre Patología Médica, y ver cómo se dividen, por ejemplo, las enfermedades del sistema nervioso central, en "inflammatorias" (que quiere decir infecciosas) y "degenerativas" (es decir, constitucionales). Quedaba, naturalmente, un amplio y heterogéneo grupo de procesos, propiamente morbosos, que no podían incluirse en este esquema: así, las intoxicaciones, los traumatismos y otras afecciones causadas por agentes físicos. Pero como no existía una doctrina *totalitaria* que diese cuenta completa del proceso general del enfermar en todos los casos, éstos que no encajaban en el *sistema* generalmente admitido se dejaban a un lado, esperando que no molestaran demasiado.

Muy lentamente se fué abriendo paso, en lucha con la doctrina "oficial", el tercer intento, el de la *concepción psicosomática de la enfermedad*. No es éste el momento de hacer una historia exhaustiva de este movimiento, extraordinariamente complejo, ya que dentro del mismo existen tendencias y concepciones muy diversas. Nos basta para nuestro fin con considerar del mismo la nota que nos parece más definitoria, y que marca su papel dentro del cuadro general que estamos describiendo. Consiste ésta en el *redescubrimiento* de que el hombre es un ser que tiene un alma, que se define precisamente por tenerla, o, dicho más correctamente, que *consiste en ser una unidad radical somatopsíquica*. Esta realidad sustancial, olvidada durante decenios por la concepción naturalista del hombre, abre nuevos horizontes a la Patología, y se crea así la nueva doctrina según la cual la enfermedad aparece como un *trastorno de la totalidad de la persona*, originado, a veces, y modelado siempre, por los procesos anímicos que acaecen en lo más profundo de la personalidad.

Mas tampoco este tercer intento, con ser indudablemente fructífero, llena todos los requisitos exigidos. No tiene en cuenta que el animal y la planta, en los que no se puede hablar de "persona", también sufren enfermedades. Podríamos decir que así como la ciencia médica oficial de este siglo puso todo el acento en la circunstancia, olvidándose del Yo, la consideración psicosomática de la Medicina, por el contrario, al redescubrir el Yo, ha desdeñado excesivamente a la circunstancia.

Y es que no se ha querido comprender que la *única causa de la enfermedad es la vida misma*. Es decir, la vida consiste en una serie de posibilidades, de las cuales unas se van a desarrollar y otras no; entre ellas se

encierran las posibilidades de enfermar, y de hacerlo de ésta, de aquélla o de aquella otra manera. Que se realice una de estas posibilidades y no otra depende ya de la biografía del sujeto, es decir, de su Yo y de su circunstancia conjuntamente. Entonces vemos claramente cuál es la diferencia entre la enfermedad del hombre y la del animal o la planta. Es que, como dice ORTEGA Y GASSET, *el hombre es el ente que se hace a sí mismo*; por lo tanto, así como el hombre tiene que hacer su propia vida, *también hace su propio enfermar*. En este sentido encierra gran parte de verdad la dirección de la *Medicina biográfica* sustentada por VON WEIZSÄCKER, aunque sería erróneo entender esto con la significación que vulgarmente se concede a la expresión biografía. El hombre, conforme va viviendo, va realizando sus posibilidades; entre éstas se encuentra, quizá, una infección por el estreptococo, una insolación, una arterioesclerosis o una fractura.

La enfermedad es, pues, un proceso que se sucede en el tiempo y durante el cual se modifica continuamente la relación dinámica de la persona consigo misma y con su contorno. En este proceso intervienen siempre conjuntamente, aunque en variada proporción, los factores congénitos—constitucionales—y los adquiridos—ambientales—. Para comprender esto bien hay que partir de la irreducible oposición entre el individuo vivo y el mundo exterior que le rodea y con el que se encuentra en constante choque (el llamado por VON UEXKULL "mundo circundante"—Umwelt—). La enfermedad, como modo especial de "estar" el ser vivo, sólo puede tener dos orígenes: 1.º Como consecuencia de una acción directa o indirecta del mundo exterior sobre el individuo en el curso de su existencia como tal (*enfermedad adquirida*); 2.º Como consecuencia de algo que se incorpora al individuo, ya en el mismo momento de su generación (*enfermedad congénita*). Podría discutirse si un tercer origen sería el de la *mutación*; pero en el estado actual de nuestros conocimientos existen motivos para pensar que las mutaciones, al menos en la mayoría de los casos, no se producen espontáneamente, sino bajo el influjo de ciertas acciones exteriores, algunas ya bien conocidas (rayos Roentgen, radiación cósmica, etc.); otras, por el momento, ignoradas. Ahora bien, esta división que acabamos de hacer de las enfermedades en "congénitas" y "adquiridas", que coincide con la división "oficial"—constitucionales e infecciosas—no es más que un método simplificador útil para la exposición, siempre que no se pierda de vista su carácter artificioso. En efecto, *no hay enfermedades congénitas ni enfermedades adquiridas, por la sencilla razón de que lo que hay es una persona enferma, con su carga hereditaria y con su haz de interacciones recíprocas entre ella y su mundo circundante*. Esto es lo que quiso decir el clásico aforismo, siempre citado y siempre olvidado, de que *no hay enfermedades, sino enfermos*. Así, estamos acostumbrados a ver cómo en el curso de una epidemia de difteria o de poliomielitis son muchos los que experimentan el contagio, pero sólo unos pocos *predestinados* sufren la enfermedad, e incluso en los traumatismos, modernamente se ha reconocido que existen individuos, y también familias, en los que se presentan aquéllos con mayor frecuencia que en otros, indicando acaso una *debilidad congénita* de los factores que normalmente defienden a la persona de las injurias físicas procedentes del exterior. Y no es menos evidente, aunque quizá haya sido menos estudiado, que en las enfermedades de estirpe "congénita" influyen decisivamente en su aparición y en su curso acciones ajenas a la persona: tales se-

rían los llamados *factores de realización*. ¡Con qué frecuencia vemos cómo hechos fortuitos tales como una infección, un traumatismo, un cambio de género de vida o una emoción ponen en marcha una enfermedad hasta entonces silente y cuyo origen se encontraba, sin embargo, en el plasma germinal!

En un trabajo escrito hace ahora un año empezábamos con las siguientes palabras: "La distinción de los procesos morbosos de la clínica humana en enfermedades y síndromes de uno u otro sistema o aparato es siempre artificiosa y, muchas veces, de difícil logro. Ahora bien, si es cierto que "no existen enfermedades, sino enfermos", también es verdad que no existiría ciencia médica ni hubiera sido jamás posible el estudio de la Medicina si la mente humana no hubiera sido capaz de sistematizar y clasificar, convirtiendo la mera observación casuística en ordenado cuerpo de doctrina. Ello ha permitido llevar el acervo de conocimientos sobre la patología y la clínica a un grado tal de desarrollo, que, actualmente, cualquier enfermo que pueda ser atendido en cualquier lugar del Globo, por raro e infrecuente que sea el proceso de que padezca, es susceptible de ser encasillado en tal o cual diagnóstico, achacándose su enfermedad a la perturbación de tal o cual órgano o sistema, y poniéndole su correspondiente "etiqueta". Mas cometeríamos un grave error si, a causa de tan extraordinario progreso, olvidásemos que el organismo humano en su conjunto constituye una admirable unidad, y que como tal unidad enferma, pese a que en cada caso particular aparezca el trastorno localizado o vinculado a alguna de sus partes".

Hechas estas previas afirmaciones, estamos en situación de poder abordar seguidamente el problema de hallar unos conceptos suficientemente claros que nos digan qué sea verdaderamente esa enfermedad llamada *nefrosis*.

II.—LUGAR DE LAS NEFROSIS EN UNA CLASIFICACIÓN DE LAS NEFROPATÍAS MÉDICAS.

La palabra *nefrosis* fué propuesta por FRIEDRICH VON MÜLLER durante la Asamblea de Meran de 1905, para designar las afecciones parenquimatosas, degenerativas, del riñón. Los anatomopatólogos, armados con su técnica de cortes y tinciones y de observación microscópica, habían distinguido dos tipos principales de lesiones causadas en los tejidos por la enfermedad. El primero era propio de los tejidos pobres en células y ricos, en cambio, en vasos sanguíneos, por tanto, fundamentalmente del tejido conjuntivo, llamado también entonces de sostén, y consistía en dilatación vascular, aumento de la corriente sanguínea, exudación de plasma con edema tisular, diapedesis, proliferación de células emigrantes y fijas, etc., a cuyo conjunto de trastornos llamaron *inflamación*. El segundo tipo de lesiones era característico de los tejidos ricos en células, es decir, fundamentalmente del epitelial y también de los tejidos muscular, nervioso, etc., y consistía en las diferentes clases de *degeneraciones celulares* (albuminosa, hialina, gutular, vacuolar, cérea, etc.) y las demás llamadas *afecciones*, es decir, las malformaciones, atrofas y necrosis. Ahora bien, lo típico de esta distinción, o sea, que las células se alteraban de la manera indicada, mientras que los espacios intercelulares y vascularizados mostraban la clase de transformaciones consideradas como "inflamatorias", ha sido sistemáticamente despreciado, marcándose en cambio el acento sobre lo accesorio, es

decir, el tipo de "tejido", de donde surgió la famosa frase de RIBBERT, según el cual los *epitelios no se inflaman, sino que degeneran*. Es claro que si la inflamación es el tipo de alteración propia de los tejidos pobres en células, los epitelios, que son ricos en ellas, no deberán inflamarse. Desgraciadamente se llevó demasiado lejos esta concepción, trasladándola al campo fisiopatológico y clínico, y basándose en ella se pretendió establecer una división de las enfermedades en *inflamatorias* y *degenerativas*. ASSMANN propuso entonces que se reservara para las primeras la clásica desinencia en *-itis*, mientras se designaba a las segundas con la de *-osis*. Posteriormente no se ha tenido en cuenta lo bastante que la palabra *degeneración* es equívoca, teniendo diferentes significados que han sido tomados unos por otros de manera tal como para llegar a la confusión existente en la actualidad. Así, *enfermedad degenerativa* puede significar una de estas tres cosas: 1.ª Enfermedad epitelial o parenquimatosas; 2.ª Enfermedad producida por el proceso de involución o desgaste, como, por ejemplo, la arterioesclerosis o la espondilartrosis consecutiva a un defecto de la estática del tronco; 3.ª Enfermedad producida por un trastorno endógeno del metabolismo, principalmente si es de causa hereditaria, como por ejemplo, las llamadas "heredodegeneraciones del sistema nervioso": ataxia cerebelosa, etc. De aquí la multitud de discusiones bizantinas que han pretendido precisar la etiología de determinadas enfermedades basándose en el aspecto anatomopatológico de sus lesiones, afirmándose por unos, por ejemplo, que la esclerosis en placas o la polioencefalitis hemorrágica de WERNICKE eran enfermedades infecciosas, porque en ellas aparecían infiltrados celulares alrededor de los vasos, mientras otros se resistían a admitir que las hepatitis estuvieran producidas por un virus, ya que sus lesiones fundamentales consistían en la degeneración y desorganización de las trabéculas de células hepáticas, esto es, epiteliales.

Esto mismo ocurrió con las afecciones renales incluidas en la llamada *enfermedad de Bright*. A fines del siglo pasado, BARTELS hizo una exposición de las enfermedades renales, que aún hoy nos sorprende por su agudeza y buen juicio. Así, distinguía una inflamación parenquimatosas, aguda y crónica, y una inflamación intersticial, que incluía la esclerosis renal "genuina" y la secundaria. Su descripción de la *nefritis parenquimatosas aguda* se corresponde perfectamente con lo que hoy conocemos como nefritis aguda. Reputamos fundamental la siguiente afirmación: *Anatómicamente se trata siempre de alteraciones epiteliales y conjuntivas*. BARTELS creía que lo principal era la lesión de los tubos, y por eso llama a esta nefritis "parenquimatosas", pero conoció perfectamente las lesiones glomerulares acompañantes. Creía también que su transformación en nefritis crónica era muy rara, basándose principalmente en que jamás observó esta transformación crónica después de la escarlatina, la difteria y el cólera; sin embargo, añadió: *Una enfermedad crónica se observa en ciertas circunstancias en la nefritis por enfriamiento*. Para BARTELS, la *nefritis parenquimatosas crónica* se origina muy raramente de una inflamación aguda anterior; casi todas cursan desde un principio solapadamente. (Hoy se sabe cuán difícil es a menudo hallar el antecedente agudo de una nefritis crónica.) La descripción clínica y anatomopatológica que hace BARTELS de esta "nefritis parenquimatosas crónica" coincide casi exactamente con lo que hoy entendemos por nefritis crónica con síndrome nefrótico, el

cuadro más frecuente en el adulto. Aunque resalta las alteraciones tubulares, considerándolas primarias, no deja de mencionar la *hiperplasia inflamatoria progresiva intersticial* y la *obliteración de los glomérulos*, que considera secundaria a aquélla. Debe rendirse tributo a BARTELS por la extraordinaria agudeza y precisión de sus observaciones.

Desgraciadamente, las concepciones de BARTELS fueron rudamente combatidas, y en su lugar prevaleció la tesis expuesta por MÜLLER en Meran, quien apoyándose en el concepto restringido de inflamación sustentado por RIBBERT, y en la famosa frase de éste que hemos citado antes, negó que pudiera hablarse de inflamación parenquimatosa, y creó el término de *nefrosis*, que había de alcanzar tan amplia como innecesaria difusión.

Esta difusión del término *nefrosis* fué motivada principalmente por la autoridad de VOLHARD y FAHR, que impusieron durante muchos años su criterio clasificativo de las nefropatías a todo el orbe médico. No es nuestra intención en este lugar entrar en un detallado examen de la clasificación de estos autores, ni de los posteriores intentos realizados con el fin de ajustar mejor dicha clasificación a la cambiante realidad denunciada por los hechos clínicos y experimentales. Una magnífica revisión de este problema ha sido hecha por JIMÉNEZ DÍAZ en su conocido libro¹, y a ella nos remitimos. Solamente comentaremos algunos puntos que guardan relación con el tema de nuestro trabajo.

Como se sabe, un argumento clínico y otro anatómopatológico fueron la base del concepto de *nefrosis* sustentado por VOLHARD y FAHR y seguido después por casi todos los autores. El primero consistía en la preponderancia en estos cuadros de la albuminuria y los edemas sobre los otros síntomas considerados cardinales de las nefropatías, es decir, la hematuria, la hipertensión y la insuficiencia renal excretora (principalmente para la urea). El segundo resultaba del hallazgo en las necropsias de estos enfermos de imágenes de degeneración turbia o albuminoidea, y con frecuencia también de degeneración adiposa, localizadas en las células de los epitelios tubulares. Como entonces se creía que el líquido del filtrado glomerular estaba totalmente exento de proteínas, parecía lógico suponer que la albuminuria era consecuencia de la lesión tubular, pasando la albúmina a la orina desde las células lesionadas, donde su acumulación quedaba manifiesta por la degeneración de las mismas, y llegándose así a la conclusión de que la *nefrosis* era una enfermedad degenerativa (en el sentido de epitelial) producida por la lesión de los epitelios de los tubos renales.

Por otra parte, se conocían afecciones agudas, producidas generalmente por la acción de ciertos tóxicos, cuya manifestación más relevante era la *necrosis* de los tubos renales, y que, por lo tanto, debían incluirse dentro de las degeneraciones, o sea, de las nefrosis. Había otro tipo de nefrosis, caracterizado por la simple presencia de albuminuria, y que se presentaban frecuentemente en el curso de diferentes infecciones generales, que por su benignidad eran llamadas *simples*. Y, por último, las nefrosis *especialmente caracterizadas*, por depósito de alguna sustancia especial, es decir, la *lipoidea* y la *amiloidea*. No importaba que la sustancia amiloide se depositara precisamente alrededor de los vasos y en los glomérulos, pero no en los tubos, dificultad que fué eliminada por FAHR diciendo que *si la amilosis se localiza en los glomérulos, la nefrosis está en los*

tubos; lo cual no estaba demasiado lejos de la verdad, si bien por razones distintas de las que pensaba FAHR.

En toda esta construcción se dejó a un lado la considerable aportación de BARTELS, demostrando que siempre se encontraban juntas las alteraciones tubulares y glomerulares, y que el cuadro de la nefritis parenquimatosa crónica (o nefrosis lipoidea, ya que BARTELS mismo había hecho notar la presencia en estos casos de gotitas de grasa entre los detritus de los tubos destruidos) se presentaba con cierta frecuencia como continuación de una nefritis aguda.

Posteriormente se ha demostrado que las bases en que se apoyaba la concepción patogenética de VOLHARD y FAHR no eran muy justas. Nosotros no creemos que el hecho de que una enfermedad afecte más o menos predominantemente a la parte epitelial o parenquimatosa de un órgano justifique el que se la llame *degenerativa* y se cree para ella una denominación especial terminada en *-osis*; pero es que además se ha visto en estas últimas décadas que la albuminuria no procede de los tubos, sino de los glomérulos, y que las imágenes histológicas consideradas como de degeneración albuminoidea tubular son imágenes funcionales, de reabsorción, correspondiendo al fenómeno llamado por LAMBERT *atrofocitosis*, tanto de los prótidos como de los lípidos.

No parece justificado, pues, seguir hablando de *nefrosis* ni mantener la ficción de un capítulo especial de las nefropatías médicas dedicado a las enfermedades de tipo degenerativo del riñón. Desgraciadamente, resulta muy difícil desarraigar del uso general una palabra que ha gozado de tanto predicamento y tiene, al menos, la virtud de permitir que al nombrarla todos nos entendamos, más o menos, sobre lo que queremos decir con ella. Tanto más difícil cuanto que no tenemos, por el momento, otra mejor de que echar mano. Para obviar esta dificultad, actualmente se tiende a hablar de *síndrome nefrótico*. Con esto se quiere indicar un conjunto de síntomas, patogénicamente relacionados, que aparecen en determinadas circunstancias etiológicamente diversas, y constituido por la asociación de albuminuria, edemas, hipoproteinemia e hiperlipidemia.

En los últimos tiempos el centro de gravedad de la consideración patogénica de las enfermedades se ha ido desplazando de la histología a la fisiopatología y la bioquímica. Esto es así a causa del extraordinario avance experimentado por estas disciplinas, mientras que la histología, aunque también haya logrado profundizar en el estudio de las alteraciones propias de la enfermedad, gracias a nuevas técnicas, posee, no obstante, inevitables limitaciones que la hacen menos apta para penetrar en el misterio del origen y modo de producción de los procesos morbosos. Por ello, y en cuanto al tema que nos ocupa, el estudio de las perturbaciones bioquímicas, especialmente en lo que se refiere al metabolismo general de las proteínas y los lípidos y a su repercusión sobre la proteinemia y lipidemia, ha pasado al primer plano, relegando a la histopatología renal a un papel secundario.

Con todo esto, de las antiguas *nefrosis* no queda nada. La llamada *nefrosis simple* o albuminuria febril se ha comprobado que es una afección predominantemente glomerular, y JIMÉNEZ DÍAZ, en su clasificación de las nefropatías, la llama *nefritis superficial*. Las llamadas *nefrosis necróticas*, producidas por tóxicos, etc., son verdaderas *pannefritis*, con

afectación simultánea intersticial, glomerular y tubular; a ellas se suman otros procesos conocidos más recientemente, como el riñón de transfusión, el del shock, el llamado *crush-syndrome*, las hepatonefritis agudas; es decir, una serie de cuadros heterogéneos reunidos por algunos con el nombre de "nefrosis de la nefrona inferior"—que sería más justo decir *nefrosis de la porción inferior de la nefrona*—por otros como *insuficiencia aguda renal* y por otros *nefropatía maligna aguda*. Y, por último, las nefrosis especialmente caracterizadas, es decir, la lipoidea y la amiloidea, entran hoy dentro del *síndrome nefrótico*.

Nosotros creemos que si pretendiéramos estudiar bajo el epígrafe de *nefrosis* todos los procesos que cursan con albuminuria o todos aquellos en los que se demostrara una lesión más o menos patente y más o menos predominante de los tubos renales, tendríamos que estudiar *toda la patología renal*. Como esto no reportaría la menor utilidad, sino que conduciría a mantener y aun aumentar la confusión existente sobre estas cuestiones, estimamos que todos estos procesos que en la literatura actual tienden a ir prescindiendo de la denominación *nefrosis* deben quedar definitivamente fuera de este capítulo, y limitar éste a la consideración de aquel problema que supone la comprensión y fijación de las características clínicas, patológicas y etiológicas del llamado *síndrome nefrótico*, para el cual deseáramos poder tener otro nombre más justo y menos remnisciente.

En los próximos capítulos acometeremos esta tarea, armados de toda clase de reservas. Intentaremos describir lo que se llama la "historia natural" de la enfermedad; estudiaremos después, uno por uno, los diferentes síntomas más importantes de los que componen el síndrome, tratando de fijar las causas y modo de producción de cada uno de ellos, con arreglo a lo que actualmente se conoce; y, finalmente, intentaremos echar una ojeada de conjunto sobre el problema que nos permita llegar, quizá, a conclusiones, si no enteramente satisfactorias, ya que por el momento es más lo que se desconoce que lo que se sabe, por lo menos esperanzadoras para el futuro.

III.—EL SÍNDROME NEFRÓTICO.

Cuando una persona, estando anteriormente sana, o en el curso de cualquier otra enfermedad, desarrolla un cuadro caracterizado por la coincidencia de albuminuria y edemas, y en el examen químico de su sangre se encuentra una disminución de las proteínas plasmáticas, debida principalmente a hipalbuminemia, junto con una elevación de los lípidos totales y de casi todas sus fracciones, especialmente del colesterol, decimos que esa persona padece un *síndrome nefrótico*.

Este cuadro se puede presentar aislado o como una fase evolutiva de otras enfermedades. En los niños es muy frecuente su aparición autónoma, mientras que en el adulto ésta se ve raramente, apareciendo casi siempre ligado a la evolución de otro proceso. Así ocurre en el curso o como secuela de ciertas *infecciones crónicas*, como son el paludismo, tuberculosis, sífilis e infecciones estafilocócicas; o neumocócicas crónicas; como complicación de *artritis infecciosas crónicas*, *enfermedad de Hodgkin* y *tumores malignos*; después de tratamientos prolongados con sustancias tóxicas, por ejemplo, mercuriales, permanganato potásico, preparados de oro, plomo, arsénico, etc.; en enfermedades metabólicas

como la *diabetes*, en la *nefropatía gravídica*, y en las llamadas *paraproteinosis* (amiloidosis, plasmocitoma). También se han descrito casos debidos a *trombosis de las venas renales* (DÉROT⁹, JIMÉNEZ DÍAZ¹⁰). Pero con todo la causa más frecuente es la llamada *glomerulonefritis*, en cualquiera de sus períodos. En efecto, la inmensa mayoría de los casos de síndrome nefrótico (S. N.) en el adulto, y aun probablemente del niño, traduce una forma especial de evolucionar la enfermedad renal bilateral, la llamada "enfermedad de Bright".

Algunos autores han dividido las nefritis en dos tipos, según que vayan acompañadas o no de cuadro nefrótico (ELLIS¹¹). Sin embargo, la consideración cercana de los hechos no aconseja mantener esta distinción, pues con frecuencia se observa el paso de uno a otro tipo, dentro del mismo enfermo, casi sin solución de continuidad. Nosotros tenemos recogidas algunas observaciones de esta clase¹².

Por lo general, los componentes "nefrítico" y "nefrótico" aparecen juntos, aunque uno de ellos muestra mayor relieve clínico. SARRE ha reconocido este hecho¹³. En los casos de "glomerulonefritis" del tipo I, es decir, sin cuadro nefrótico, la albuminuria es, sin embargo, constante, aunque por lo general no muy intensa; mientras que en las del tipo II, o sea, en las antiguas "nefrosis", la aparición de hematurias en el sedimento urinario, la hipertensión arterial y la discreta elevación de las cifras de urea o de creatinina sanguíneas revelan la participación "nefrítica" en el proceso.

Es relativamente frecuente el estallido brusco del proceso "nefrótico". Un buen día el enfermo aparece "hinchado" y nota que orina menos. El médico comprueba la existencia de un estado de anasarca y manda analizar la orina, en la que se encuentra una considerable cantidad de "albúmina" y cuyo sedimento muestra la presencia de algunos hematíes y bastantes cilindros. Si simultáneamente se eleva la tensión arterial, interpretamos el episodio como una "nefritis aguda". Pero muchas veces esto no ocurre, sino que la tensión arterial permanece normal, y entonces el proceso transcurre desde el primer momento como exclusivamente "nefrótico". Muy pronto, a partir del episodio inicial, se observan en la sangre las alteraciones características; y desde aquí evoluciona ya de un modo progresivo, con oscilaciones más o menos marcadas del cuadro clínico, durante semanas y meses, a veces durante años. Pero muchas veces se ve cómo en el curso de esta evolución el cuadro nefrótico se va atenuando, incluso hasta desaparecer, mientras que paulatinamente se va elevando la presión arterial y aparecen signos de insuficiencia renal. El final de estos casos es la esclerosis renal, la uremia, y en ellos la fase nefrótica no es más que un recuerdo.

Otras veces, en cambio, las cosas suceden al revés. El proceso comienza también agudamente, pero ahora con un cuadro de hipertensión maligna, de "seudoureemia ecláptica", quizá con ocasión de un embarazo; el enfermo tiene cefaleas, crisis de amaurosis transitoria y oliguria; la tensión arterial alcanza cifras elevadísimas, la urea en sangre se eleva, y en la orina aparecen cantidades moderadas de albúmina y hematuria y cilindros marcados. Hay un ligero edema de los párpados y algo más acusado de los tobillos. El espectro proteico y lipídico del plasma es normal. Espontáneamente, o bajo la acción del tratamiento, el cuadro cede; a veces queda sólo como reliquia del mismo una persistente albuminuria, muy ligera. Pero pasa el tiempo, hasta que,

meses o años más tarde, el enfermo empieza a hincharse, se reduce otra vez la cantidad de orina, aumenta la cantidad de albúmina en ésta, y en el plasma aparecen las típicas hipoproteinemia e hiperlipidemia, quedando el cuadro nefrótico constituido. En otras ocasiones el S. N. se establece a continuación del episodio nefrítico agudo, sin solución de continuidad.

Hay tantas formas evolutivas como enfermos. Pero dentro de la infinita variedad de la clínica, la secuencia de hechos que venimos refiriendo se repite de una u otra manera con cierta regularidad. Cuando el S. N. es secundario a otra enfermedad, por ejemplo a una tuberculosis ganglionar con amiloidosis, o a una osteomielitis crónica, las cosas suceden de parecida forma; aquí el cuadro "nefrótico" parece más puro, pero si el enfermo vive suficiente tiempo, acaban por aparecer los signos inequívocos que denuncian la esclerosis renal.

Dos fenómenos curiosos acaecen en el curso de estos procesos, de gran interés para la interpretación patogénica de los mismos. Uno de ellos es el de la llamada "crisis nefrótica", que consiste en la aparición intercurrente de brotes febriles que se acompañan de una acentuación de la sintomatología propiamente nefrótica, singularmente de un incremento de la albuminuria, y que parecen estar en relación con infecciones neumocócicas. FARR observó en estos casos un curioso hundimiento de los aminoácidos sanguíneos¹⁴. Este hecho y otros que se presentan en estos enfermos (frecuencia de erisipelas, pleuritis, etc.) parecen indicar un descenso de su capacidad inmunitaria, quizá en relación con las alteraciones en la composición proteica de sus humores, tal como ocurre en otros procesos con disproteinosis, como el kala-azar¹⁵ y¹⁶, la amiloidosis, etcétera.

Pero es más notable todavía el segundo fenómeno, representado por las sorprendentes remisiones, y aun curaciones, que se producen a veces de un modo espontáneo o a continuación de una infección intercurrente. La curación total del proceso se ve con alguna frecuencia en los niños y adolescentes, y requiere, naturalmente, que no existan todavía alteraciones anatómicas irreversibles en los riñones; la experiencia de estos casos ha dado lugar al moderno empleo de los métodos terapéuticos de la malarioterapia y la inyección de hormona adrenocorticotropa hipofisaria, que obtienen, sobre todo en Pediatría, señalados éxitos.

Junto a las manifestaciones que acabamos de referir, en el S. N. se observan con mayor o menor constancia otras alteraciones, tales como anemia, disminución del volumen de plasma con aumento del espacio extracelular, hiposodemia, hipopotasemia, hipocalcemia, disminución del iodo y del cobre sanguíneos ligados a las proteínas, disminución del metabolismo basal, aminoaciduria, etc. Algunos de estos trastornos tienen gran importancia respectivamente a la patogenia del proceso, por lo que nos referiremos a ellos en el capítulo siguiente.

IV.—DISCUSIÓN.

Al concepto clásico, derivado de las investigaciones de VOLHARD y FAHR, de que la "nefrosis" era una enfermedad tubular, ha seguido en estos últimos años la creencia de que es esencialmente un proceso glomerular. De aquí que sea descrita por ELLIS como un tipo especial de "glomerulonefritis",

y que BELL haya propuesto designarla con el nombre de "glomerulonefritis membranosa". Sin embargo, tampoco esta concepción nos parece enteramente satisfactoria. Ya veremos en el curso de esta discusión cómo el examen cercano de todos los hechos actualmente conocidos nos invita a considerar un origen global, pannefrítico, de este proceso, en el que, en la mayoría de los casos, hay que admitir la existencia de alteraciones tanto tubulares, como glomerulares, como intersticiales. Después de todo, al cabo de los años, hay que rendir tributo, como decíamos al principio, a la clarividencia con que BARTHELS describió el cuadro de la por él llamada *nefritis parenquimatosa crónica*, en la que se entremezclaban las lesiones de las diversas estructuras renales dentro de un proceso clínicamente unitario.

Examinaremos ahora en detalle los aspectos más interesantes de esta enfermedad, actualmente sometidos a controversia.

A) Proteinuria.

La antigua noción según la cual el líquido de la cápsula de Bowman sería un ultrafiltrado exento de proteínas, ha probado su falsedad. En realidad, su contenido en proteínas es muy pequeño, aunque apreciable, y ha sido evaluado en unos 25 a 30 miligramos por 100 c. c. de líquido glomerular¹⁷. Como el volumen total de filtrado glomerular en veinticuatro horas es alrededor de 180 litros, la cantidad de proteínas filtrada en ese tiempo debe ser de unos 50 gramos, una cantidad muy superior a la que suele aparecer en la orina de los nefróticos, y, por supuesto, en la de los normales. ¿Qué pasa con esas proteínas? Lógicamente, deberán ser reabsorbidas, pero, incluso en el sujeto normal, no lo son en su totalidad, pues se sabe que también en la orina normal aparecen proteínas, si bien en cantidad tan pequeña, que no pueden ser detectadas con las técnicas clásicas. Los autores escandinavos PLUM, HERMANSEN y PETERSEN¹⁸ han utilizado un método muy sensible de determinación de proteínas en líquidos biológicos, comparándolo con los métodos clásicos del Esbach y el ácido sulfosalicílico, y han visto que en orinas que con estos métodos daban reacción de albúmina negativa, con el propio se obtenían cifras que oscilaban de 50 a 225 mgr. por litro. A su vez, RIGAS y HELLER¹⁹, y MCGARRY, SEHON y ROSE²⁰, han aislado y caracterizado electroforéticamente las proteínas existentes en la orina de personas normales, demostrando la posibilidad de separarlas en fracciones correspondientes a las que se obtienen en el suero. Estos últimos autores han computado la eliminación total de proteínas en veinticuatro horas alrededor de 70 mgr., cifra que guarda una excelente concordancia con las de PLUM y colaboradores. Es muy interesante la comprobación hecha por MCGARRY, SEHON y ROSE de que la relación albúmina/globulinas en estas orinas normales es de 0,65, siendo la fracción globulínica muy heterogénea. Aunque no se puede excluir que parte de estas proteínas hayan sido añadidas a la orina durante su paso por las vías excretoras, procediendo quizá de la destrucción celular a este nivel, debe admitirse que, al menos en parte, proceden de las proteínas séricas, como se deduce de los experimentos hechos por estos mismos autores con albúmina tatuada con I^{131} ⁽²¹⁾.

La proteinuria que aparece en las enfermedades renales no es, pues, más que la exageración de un proceso que se produce ya, aunque en proporciones ínfimas, en el individuo normal. Ahora bien, ¿qué es

lo que ocurre en estos casos? ¿Es que se filtra más proteína por el glomérulo o, filtrándose la misma, es que se reabsorbe menos? Es difícil decidirlo, dado que el exiguo de la cantidad filtrada en relación con la concentración sérica. CHINARD, LAUSON, EDER y GREIF²¹ han intentado responder a esta pregunta, llegando a la conclusión de que la proteinuria está producida por un aumento de la cantidad de proteínas filtradas en el glomérulo, y por lo tanto, por un aumento de la permeabilidad glomerular, pero esta conclusión no se deduce lógicamente de sus experimentos, ya que éstos los realizan aumentando artificialmente la concentración plasmática de albúmina mediante la inyección de albúmina humana a sus pacientes nefróticos, con lo que las condiciones de producción del fenómeno difieren notablemente de las naturales. Por su parte, GOODMAN y BAXTER²², inyectando ratas con azul de Evans, un colorante que tiene la propiedad de unirse a las proteínas y eliminarse con ellas, dando unas imágenes en forma de gotitas, cuando es reabsorbido, en el interior de los tubos renales, han visto que en la nefropatía tóxica por uranio se acumula menos colorante del normal en los tubos, mientras que en la nefritis por suero nefrotóxico, que consideran similar a la nefrosis humana, existe una intensa acumulación del mismo. Ellos interpretan este fenómeno como una prueba de la existencia de un aumento de reabsorción tubular, consecutivo al aumento de la filtración glomerular de proteínas, pero tampoco este argumento parece por el momento decisivo. En efecto, aunque existan indudables semejanzas, la nefritis experimental por suero nefrotóxico no puede ser considerada como idéntica a la afección que estamos estudiando, no ya sólo por la diferencia de especie, sino probablemente también por el modo de producirse. Por otra parte, JIMÉNEZ DÍAZ ha demostrado hace tiempo²³ que en la nefritis por suero nefrotóxico se produce un considerable acúmulo de proteínas en el riñón, probablemente por precipitación "in situ", que quizá podría explicar lo observado por los autores americanos.

Hay algunas razones que parecen ir a favor de la tesis de la falta de reabsorción. Tal podría ser el hecho observado por SHREEVE y cols.²⁴ y por otros autores, de la aparición de una aminoaciduria patológica en el S. N. Como los aminoácidos están disminuidos en el plasma y son enteramente filtrables, su aumento en la orina sólo puede explicarse por un defecto de reabsorción. Este defecto podría ser, quizá, consecuencia de una competición entre ellos y las proteínas, pues al tener que reabsorberse éstas en mayor cantidad, saturarían los sistemas enzimáticos comunes, como ha sido supuesto en otros procesos, por ejemplo, en la enfermedad de Wilson (UZMAN y HOOD²⁵). Pero esta explicación, que parece ya poco probable en el caso de la degeneración hepato-lenticular, como hemos señalado en otro lugar²⁶, lo es menos aún en el síndrome nefrótico. TEGELAERS y TIDDENS²⁷ han descrito un caso de enanismo renal con aminoaciduria, glucosuria renal, proteinuria y síndrome nefrótico en el que la afectación funcional tubular se muestra evidentemente como primitiva.

Pero, aunque admitiéramos la realidad de que la reabsorción de proteínas por el túbulo renal estuviera disminuida, no por ello habría que desechar el concepto bien adquirido de la hiperpermeabilidad de los capilares glomerulares, con el lógico resultado del escape proteínico a su través. Ello se enlaza con lo que vamos a discutir en los apartados siguientes.

B) Disproteinemia.

El trastorno de las proteínas sanguíneas existentes en el S. N. es conocido desde muy antiguo, y recientemente ha sido muy bien estudiado por diferentes autores, merced a las nuevas técnicas de electroforesis en solución y sobre medios estabilizados. Este trastorno consiste en una disminución absoluta y porcentual de las albúminas, con aumento sólo relativo de las globulinas, y, por lo tanto, descenso de la concentración de proteínas totales. Al mismo tiempo, en las globulinas se aprecia un aumento de las fracciones alfa y beta y una disminución o normalidad de la fracción gamma (LUETSCHER²⁸, SLATER y KUNKEL²⁹, ARJONA, CASTRO-MENDOZA, JIMÉNEZ DÍAZ y PERIANES³⁰, WIEDEMANN³¹, DÍAZ-RUBIO y SEGOVIA³² y otros muchos). WIEDEMANN³¹, que ha logrado separar por electroforesis sobre papel de filtro las subfracciones β_1 y β_2 , estima que lo característico del S. N. es el descenso del cociente β_1/β_2 , normalmente elevado, por aumento precisamente de la subfracción β_2 , al mismo tiempo que aumenta también α_2 . En nuestro Laboratorio están siendo confirmados estos resultados³³. Al mismo tiempo están disminuidas la β_1 -globulina transportadora del hierro plasmático o "transferrin" y la α -globulina que lleva unido al cobre o ceruloplasmina³⁴. El descenso del iodo proteico en el suero no es debido a déficit tiroideo, sino a pérdida de su soporte proteínico por la orina (CRUCHAUD y colaboradores³⁵). Se ha demostrado que la fracción hormonal del iodo proteico va unida a una globulina de escasa concentración sérica, que emigra en el papel de filtro con una velocidad intermedia entre las de las globulinas α_1 y α_2 (HORST y RÖSLER³⁶ y LARSON, DEISS y ALBRIGHT³⁷).

Como no existe ninguna situación clínica, excepto la deshidratación, que curse con una cifra aumentada de albúminas en el suero, se ha admitido la posibilidad de que una síntesis normal represente la máxima capacidad sintética del organismo (GUTMAN, citado por BAUMAN y cols.³⁸). Se puede pensar, por lo tanto, que la hipoalbuminemia del S. N. sea debida a un déficit real de síntesis, o bien a que ésta, no pudiendo exceder del ritmo normal, sea incapaz de compensar las pérdidas urinarias. La segunda explicación parece más probable, por cuanto se ha visto que la síntesis proteica en los nefróticos no está descendida, sino que es igual a la de los normales, o quizá aumentada. SQUIRE³⁹ la ha calculado en diversos casos, encontrando cifras que oscilan del 48 al 127 por 100 de lo considerado como normal, es decir, 0,25 gr./kg./día de albúmina, según STERLING⁴⁰. BAUMAN y cols.³⁸, utilizando albúmina humana marcada con I^{125} , encuentran una síntesis media de 0,22 gr./kg./día, tanto en los sujetos normales como en los nefróticos. Es claro que, en cualquier caso, para que se mantenga un balance equilibrado, la producción proteica tiene que ser igual a la suma de la eliminación más la utilización es decir, $P = U + E$. BAUMAN y colaboradores sugieren que, al principio de una enfermedad con proteinuria, como el S. N., la suma de $U + E$ es mayor que P , con lo que las reservas proteínicas del organismo disminuyen y la albuminemia desciende, siendo este último fenómeno un estímulo para que se produzca un descenso compensador de la utilización, con lo que $U + E$ vuelve a ser igual a P y se establece así un nuevo equilibrio con nivel bajo de albuminemia. A mi juicio, este concepto es la clave para comprender las supuestas incongruencias que han sido señaladas por varios autores entre la cuan-

tía de la proteinuria en determinadas fases de la enfermedad y el comportamiento de la proteinemia. Pero requiere una formulación más amplia. En primer lugar, *se puede sospechar que el grado de utilización proteica por los tejidos depende, en parte al menos, de su nivel en sangre.* Por lo tanto, con un nivel bajo, la utilización debe ser menor. En segundo lugar, *esta utilización está sin duda sometida a variados influjos de índole bioquímica, hormonal y nerviosa.* Así se explica el interesante fenómeno observado por ADAMS, MASON y BASSET⁴¹, de que en el mieloma, que cursa con proteinuria, pero con hiperproteinemia, la ACTH produce una disminución de ambas, mientras que en el S. N. reduce también la proteinuria, pero eleva la proteinemia. Es evidente que en ambos casos la ACTH, al mismo tiempo que impermeabiliza el glomérulo para las proteínas, lo que hace es regular la utilización de éstas por los tejidos, o de una manera más amplia, su distribución entre éstos y la sangre. Por otra parte, las oscilaciones en la proteinemia que se producen a veces espontáneamente en el síndrome nefrótico, con independencia del grado de proteinuria, expresarían este mismo hecho. A una conclusión semejante llegan los autores alemanes PLÜCKTHUN, SCHREIER y HAUSS⁴², quienes dicen: "Es seguro que en el síndrome nefrótico existe un grave trastorno del equilibrio dinámico entre proteínas séricas y proteínas de los órganos, bien como consecuencia del persistente balance negativo del nitrógeno, bien por una "irritación" de los centros reguladores de la formación proteica, originada por la lesión renal."

Este concepto guarda una estrecha relación con lo que vamos a comentar en el apartado siguiente.

C) Hiperlipidemia.

Ya dijimos que BARTELS había mencionado la presencia de gotitas de grasa entre los detritus de los tubos renales destruidos, en los casos de la por él llamada "nefritis parenquimatosa crónica". Desde entonces es bien conocida la presencia de lípidos en la orina de los nefróticos (que fundamentó la separación de este cuadro con el nombre de "nefrosis lipóidea") y la elevación de los lípidos totales y del colesterol en la sangre de estos enfermos.

JIMÉNEZ DÍAZ y sus colaboradores han demostrado en una serie de notables experiencias que la hiperlipidemia se produce experimentalmente en el animal sano al que se le extirpan ambos riñones, pero no por la simple ligadura de los uréteres. Interpretan esto en el sentido de que el riñón produce "algo" que regula el metabolismo de los lípidos y, por consiguiente, su nivel plasmático⁴³. A su vez, HEYMANN y HACKEL^{42 b)} han demostrado que en la rata hecha nefrótica por suero nefrotóxico la extirpación del riñón o los riñones enfermos impide la hiperlipidemia. También JIMÉNEZ DÍAZ y CASTROMENDOZA⁴⁴ han conseguido evitar la hiperlipidemia que sigue a la nefrectomía mediante la inyección de extractos renales.

Hace ya tiempo que HILLER, LINDER, LUNDGAARD y VAN SLYKE⁴⁵ vieron que la hiperlipemia que se produce después de una comida grasa era más intensa y prolongada en los sujetos nefróticos que en los normales. Recientemente, este fenómeno ha sido provocado por STANLEY y THANNHAUSER⁴⁶ con la administración oral de aceite de oliva marcado con I¹³¹, viendo que la radioactividad en los lípidos del plasma alcanzaba una cúspide más alta y desaparecía más lentamente en un enfermo nefrótico que en los sujetos normales. ROSEANM, FRIEDMAN

y BYERS⁴⁶ han visto en la rata nefrótica que el contenido del hígado y otras vísceras en colesterol y lípidos totales es normal, pese a su elevación en la sangre. Y, finalmente, MOSER y EMERSON⁴⁷, utilizando fósforo radioactivo, han determinado el tiempo de renovación de los fosfolípidos en el plasma y demostrado que es superior (media = 159 horas) en los individuos nefróticos que en los normales (media = 75 horas). Como anteriormente había sido visto que virtualmente todos los fosfolípidos del plasma son producidos y retirados por el hígado (FISHLER, ENTENMAN, MONTGOMERY y CHAIKOFF⁴⁸ y ENTENMAN, CHAIKOFF y ZILVERSMIT⁴⁹), MOSER y EMERSON interpretan sus datos en el sentido de existir un retraso en el establecimiento del equilibrio isotópico entre los fosfolípidos del plasma y del hígado.

Todos estos hechos indican de modo inequívoco la existencia de un trastorno metabólico en virtud del cual desaparece el equilibrio normal que permite la constancia de la lipidemia dentro de unos determinados límites. Todavía se desconocen en su esencia los factores que regulan esta constancia así como ocurre con lo que decíamos antes respecto a la proteinemia; pero hay ya algunos hechos conocidos, cuya significación todavía se nos escapa, pero que evidentemente guardan alguna relación: así, la acción de los andrógenos sobre la retención de nitrógeno en animales nefrectomizados (LINAZASORO⁵⁰), la influencia de los mismos y de los estrógenos sobre la asociación de los lípidos con las globulinas del suero (FURMAN, HOWARD y CONRAD⁵¹), y los buenos resultados comunicados por SARRE⁵² y por sus colaboradores MOENCH y SARTORIUS⁵³ del tratamiento del síndrome nefrótico con testosterona y estradiol.

Mucho hay que aprender todavía acerca de todas estas relaciones, pero no cabe duda de que estamos en el buen camino.

D) Edema.

La clásica tesis propuesta por STARLING, según la cual el edema sería consecuencia directa del descenso de la presión coloidosmótica del plasma producido por la hipoalbuminemia, tiene todavía entusiastas defensores, como SQUIRE⁵⁴. Sin embargo, si bien hay que admitir que la hipoalbuminemia del plasma es un factor que contribuye a la génesis del edema, no puede aceptarse que sea el único factor. JIMÉNEZ DÍAZ, en diversas ocasiones, ha criticado certeramente esta tesis⁵⁵, y⁵⁶. Este autor estima que la misma hiperpermeabilidad de los capilares glomerulares que origina la proteinuria debe jugar un papel en los demás territorios orgánicos y conducir al edema. Pero también aquí encontramos un ejemplo de cómo regulaciones orgánicas muy extensas y complicadas influyen sobre procesos que en sí estaríamos dispuestos a considerar como simples. LUETSCHER y JOHNSON⁵⁷ y⁵⁸ demostraron la presencia de un factor en la orina de niños con nefrosis que poseía una alta y específica actividad de retención de sodio cuando extractos de dichas orinas eran inyectados a ratas adrenalectomizadas. Lo mismo ha sido visto por estos autores en otros procesos edematosos como la insuficiencia cardíaca congestiva, y por otros en la cirrosis con ascitis (CHART y SHIPLEY⁵⁹), y en la toxemia gravídica (CHART, SHIPLEY y GORDON⁶⁰ y SINGER y VENNING⁶¹). Posteriormente este factor ha sido identificado con la nueva hormona suprarrenal aldosterona⁶²,⁶³,⁶⁴,⁶⁵ y⁶⁶. Aunque no se conocen todavía bien los factores que regulan la secreción de

aldosterona por las suprarrenales, se sabe que su cuantía en la orina aumenta no sólo en las circunstancias patológicas señaladas, sino también cuando se limita la ingestión de sal⁶¹, así como que la secreción de aldosterona no está bajo el control de la hormona adrenocorticotrófica hipofisaria⁶²,⁶³ y⁶⁴. Ahora bien, estos investigadores han visto que tanto en los sujetos normales como en los enfermos con edemas, existe una estrecha relación inversa entre la eliminación de sodio por orina y la cuantía en ésta de aldosterona, lo que les hace suponer que esta hormona actúa como un factor fisiológicamente encargado de conservar el sodio para el organismo. Pero, ¿cuál es la razón, entonces, de su aumento exagerado en las circunstancias patológicas a que nos estamos refiriendo? En este punto sólo son posibles, hasta el momento, las conjeturas. MCCALL y SINGER⁶⁵ han sugerido una hipótesis para explicar la secuencia de hechos del S. N. que parece muy atractiva: según estas investigadoras, la escasez de proteínas propia de este proceso supondría un estímulo para la sobreproducción de una hormona anabólica, como es la somatotrofina hipofisaria u hormona del crecimiento, la cual, según las conocidas experiencias de SELYE⁶⁶, posee una acción estimulante sobre la secreción de mineralocorticoides; de este modo, la hiperfunción hipofisaria (en el sentido somatotrófico) conduciría a la retención de agua y sal. Sin rechazar por completo esta idea, que, naturalmente, necesitaría ser comprobada, me parece más verosímil esta otra (en realidad, las dos hipótesis pueden complementarse): La reducción del volumen de plasma, quizá consecuencia de la hipoproteinemia, excitaría la secreción de hormona antiurética por la hipófisis, que debería oponerse a aquella hipovolemia por medio de la retención de agua; simultáneamente es lógico que se excite el medio de conservar el sodio necesario para mantener la isotonia, lo que se haría aumentando la secreción de aldosterona, cuyo estímulo probablemente sería la misma hiponatremia producida por la dilución; ahora bien, como, por efecto de la hiperpermeabilidad capilar, el agua y la sal retenidas se marcharían inmediatamente a los tejidos, no se recuperaría la volemia, con lo que persistiría la excitación de hipófisis y suprarrenales, quedando así cerrado el círculo vicioso que perpetúa el proceso.

V.—RECAPITULACIÓN.

En el capítulo anterior hemos estudiado principalmente las consecuencias del proceso nefrótico en orden a la pérdida de proteínas corporales por la orina, la regulación de ciertas constantes plasmáticas, la génesis de los edemas, etc., y hemos considerado la probable intervención en todos estos trastornos de algunos órganos distintos del riñón, especialmente de la hipófisis y de las suprarrenales, a la luz de los hechos y relaciones más modernamente descubiertos. Pero todo ello no puede hacernos olvidar que, en más de la mitad de los casos de nefrosis del adulto, ésta sobreviene como una complicación o fase evolutiva de una nefritis subaguda o crónica, desarrollada, sin duda de ningún género, sobre el riñón; en los restantes, la existencia de una amiloidosis renal, de una trombosis de las venas renales, de una esclerosis glomerular intercapilar de Kimmelstiel-Wilson en un diabético, o de un lupus eritematoso diseminado, relaciona directamente el cuadro nefrótico con las lesiones renales propias de estos síndromes; y aun en aquellos casos de S. N.

"puros" se encuentra también el tipo de engrosamiento de la basal capilar de los glomérulos que describiera BELL y que llevó a este autor a proponer para esta enfermedad el nombre de "glomerulonefritis membranosa".

Tenemos que aceptar, pues, que el riñón es, como si dijéramos, el personaje principal del drama. Ahora bien, con arreglo a nuestra concepción de la enfermedad, no puede extrañarnos que un proceso con un origen extrarrenal, como es, por ejemplo, un lupus o una linfogranulomatosis o una amiloidosis generalizada, afecten al riñón y, a su vez, esta afectación renal produzca perturbaciones en el organismo entero. Y lo mismo sucederá, por supuesto, cuando el origen de todo se encuentre en una infección de las pelvis renales, en un choque alérgico sobre los vasos del riñón, etc.

Pero, ¿qué es lo que ocurre en el riñón que pone en marcha la secuencia de hechos del síndrome nefrótico? Actualmente no es posible contestar a esta pregunta. Podría ocurrir simplemente la permeabilización de los capilares glomerulares para las proteínas, y ser la pérdida de éstas causa de todo lo demás. Podría haber un defecto de la función tubular, que impidiera la reabsorción de las proteínas normalmente filtradas. Pudieran estar afectadas otras funciones metabólicas de las que competen al epitelio tubular, algunas de las cuales, quizá, influirían sobre la misma permeabilidad glomerular, con lo que ésta sería entonces consecuencia de la lesión tubular primitiva, como ha propuesto JIMÉNEZ DÍAZ, que estudia el S. N. dentro de las por él llamadas *disnefrias*⁶⁷ y⁶⁸. Podría quizá jugar un papel, como quieren recientemente KARK, MUEHRCKE, PIRANI y POLLAK⁶⁹, el edema intersticial renal difuso, aunque probablemente este edema sea más bien una manifestación más de la tendencia edematosa general propia de esta enfermedad.

No podemos por ahora inclinarnos decisivamente por ninguna de estas suposiciones. Solamente el interrumpido progreso de la investigación médica logrará en el futuro despejar la incógnita.

BIBLIOGRAFÍA

1. P. DIEPGEN.—Historia de la Medicina. Trad. esp. Ed. Labor, Madrid-Barcelona-Buenos Aires, 1932.
2. J. ROF CARBALLO.—Rev. Clin. Esp., 45, 365, 1952.
3. F. CURTIUS.—En Tratado de Medicina Interna de V. BERGMANN-STAEHELIN. Trad. esp., t. VI. Ed. Labor, Madrid, 1949.
4. J. ORTEGA Y GASSET.—Historia como sistema. 2.ª ed. Rev. de Occidente, Madrid, 1942.
5. J. R. F. CARBALLO.—Patología Psicosomática. Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1949.
6. M. ESPINAR-LAFUENTE.—Trabajo no publicado.
7. W. FREY.—En Tratado de Medicina Interna de V. BERGMANN-STAEHELIN. Trad. esp., t. IX.
8. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica, tomo VII. Ed. Científico-Médica, Madrid-Barcelona, 1950.
9. DERT.—Cit. 13.
10. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—Schweiz. Med. Wschr., 80, 935, 1950.
11. A. ELLIS.—Lancet, 1, 34, 72, 1942.
12. M. ESPINAR-LAFUENTE.—En preparación.
13. H. SARRE.—Dtsch. Med. Wschr., 79, 1652, 1713, 1954.
14. L. E. FARR.—Advances in Internal Medicine, vol. I. Interscience Publishers Inc., New-York, 1942.
15. F. INFANTE MIRANDA.—Tesis Doctoral. Granada, 1955.
16. E. ORTIZ DE LANDÁZURI, F. INFANTE MIRANDA, A. SÁNCHEZ AGESTA, J. P. CASADO y F. MORATA GARCÍA.—Rev. Clin. Esp., 56, 376, 1955.
17. S. E. BRADLEY y C. J. TYSON.—New England J. Med., 238, 223, 260, 1948.
18. C. MUNK PLUM, L. HERMANSEN e I. PETERSEN.—Scandinav. J. Clin. Lab. Invest., 7, Suppl 18, 1955.
19. D. A. RIGAS y C. G. HELLER.—J. Clin. Invest., 30, 853, 1951.
20. E. MCGARRY, A. H. SEHON y B. ROSE.—J. Clin. Invest., 34, 832, 1955.
21. F. P. CHINARD, H. D. LAUSON, H. A. EYER, R. L. GREIF y A. HILLER.—J. Clin. Invest., 33, 621, 1954.
22. H. GOODMAN y J. BAXTER.—J. Clin. Invest., 33, 937, 1954.
23. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—Algunos problemas de la Patología interna. Vol. II. Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1953.

24. W. W. SHREEVE, M. E. HUTCHIN, H. A. HARPER, C. D. MILLER y P. D. DOOLAN.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 88, 510, 1955.
25. L. L. UZMAN y B. HOOD.—*Am. J. Med. Sci.*, 223, 392, 1952.
26. M. ESPINAR-LAFUENTE.—*Actualidad Médica (Granada)*, 30, 344, 1955.
27. W. H. H. TEGELAERS y H. W. TIDDENS.—*Helv. Paediat. Acta*, 10, 269, 1955.
28. J. A. LUETSCHER, JR.—*J. Clin. Invest.*, 19, 313, 1940.
29. R. J. SLATER y H. G. KUNKEL.—*J. Lab. Clin. Med.*, 41, 619, 1953.
30. E. ARJONA, H. CASTRO-MENDOZA, C. JIMÉNEZ DÍAZ y J. PERIANES.—*Rev. Clin. Esp.*, 55, 151, 1954.
31. D. WIEDEMANN.—*Schweiz. Med. Wschr.*, 84, 1367, 1954.
32. M. DÍAZ-RUBIO y F. SEGOVIA.—*Rev. Clin. Esp.*, 60, 78, 1956.
33. R. INFANTE MIRANDA.—Comunicación personal.
34. G. E. CARTWRIGHT, C. J. GUBLER y M. M. WINTROBE.—*J. Clin. Invest.*, 33, 685, 1954.
35. S. CRUCHAUD, C. MAHAIM, B. SCAZZIGA y A. VANNOTTI.—*Schweiz. Med. Wschr.*, 84, 478, 1954.
36. W. HORST y H. RÖSLER.—*Klin. Wschr.*, 31, 13, 1953.
37. F. C. LARSON, W. P. DEISS y E. C. ALBRIGHT.—*J. Clin. Invest.*, 33, 230, 1954.
38. A. BAUMAN, M. A. ROTHCHILD, R. S. YALOW y S. A. BERSON.—*J. Clin. Invest.*, 34, 1354, 1955.
39. J. R. SQUIRE.—*Brit. Med. J.*, 2, 1389, 1953.
40. K. STERLING.—*J. Clin. Invest.*, 30, 1228, 1951.
41. W. S. ADAMS, E. D. MASON y S. H. BASSETT.—*J. Clin. Invest.*, 33, 103, 1954.
42. H. PLÜCKTHUN, K. SCHREIER y H. HAUSS.—*Klin. Wschr.*, 31, 558, 1953.
- 42 bis. W. HEYMANN y D. B. HACKEL.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 89, 329, 1955.
43. C. JIMÉNEZ DÍAZ y H. CASTRO-MENDOZA.—*Rev. Clin. Esp.*, 44, 228, 1952.
44. A. HILLER, G. C. LINDER, C. LUNDGAARD y D. D. VAN SLYKE.—*J. Exp. Med.*, 39, 931, 1924.
45. M. M. STANLEY y S. J. THANNHAUSER.—*J. Lab. Clin. Med.*, 34, 1634, 1949.
46. R. H. ROSENMAN, M. FRIEDMAN y S. O. BYERS.—*J. Clin. Invest.*, 34, 700, 1955.
47. H. W. MCSER y K. EMERSON, JR.—*J. Clin. Invest.*, 34, 1286, 1955.
48. M. C. FISHLER, C. ENTENMAN, L. M. MONTGOMERY e I. L. CHAIKOFF.—*J. Biol. Chem.*, 150, 47, 1943.
49. C. ENTENMAN, I. L. CHAIKOFF y D. B. ZILVERSMIT.—*J. Biol. Chem.*, 166, 15, 1946.
50. J. M. LINAZASORO CALVO.—*Rev. Clin. Esp.*, 54, 8, 1954.
51. R. H. FURMAN, R. P. HOWARD y L. L. CONRAD.—*J. Clin. Invest.*, 33, 935, 1954.
52. A. MCENCH y H. SARTORIUS.—*Klin. Wschr.*, 32, 329, 1954.
53. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—*Rev. Clin. Esp.*, 39, 92, 1950.
54. J. A. LUETSCHER, JR., y B. B. JOHNSON.—*J. Clin. Invest.*, 33, 276, 1954.
55. J. A. LUETSCHER, JR., y B. B. JOHNSON.—*Am. J. Med.*, 15, 417, 1953.
56. J. J. CHART y E. G. SHIPLEY.—*J. Clin. Invest.*, 32, 560, 1953.
57. J. J. CHART, E. G. SHIPLEY y E. S. GORDON.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 78, 244, 1951.
58. B. SINGER y E. H. VENNING.—*Endocrinology*, 52, 623, 1953.
59. S. A. SIMPSON, J. F. TAIT e I. E. BUSH.—*Lancet*, 263, 226, 1952.
60. S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER y T. REICHSTEIN.—*Experientia*, 10, 132, 1954.
61. G. SALA y J. A. LUETSCHER, JR.—*Endocrinology*, 55, 516, 1954.
62. J. A. LUETSCHER, JR., y B. B. JOHNSON.—*J. Clin. Invest.*, 33, 1441, 1954.
63. J. W. CONN.—*Arch. Int. Med.*, 97, 135, 1956.
64. J. A. LUETSCHER, JR., Q. B. DEMING y B. B. JOHNSON.—*J. Clin. Invest.*, 30, 1530, 1951.
65. J. A. LUETSCHER, JR., y R. H. CURTIS.—*Ann. Int. Med.*, 43, 658, 1955.
66. J. P. MACLEAN, M. C. LI, M. B. LIPSETT, B. RAY y O. H. PEARSON.—*J. Clin. Invest.*, 34, 951, 1955.
67. M. F. MCCALL y B. SINGER.—*J. Clin. Endocrinol.*, 13, 1157, 1953.
68. H. SELYE.—*Brit. Med. J.*, 1, 263, 1951.
69. R. M. KARK, C. MUEHLCKE, C. L. PIRANI y V. E. POLLAK.—*J. Clin. Invest.*, 34, 944, 1955.

O R I G I N A L E S

RESULTADOS LEJANOS DEL TRATAMIENTO MEDICO DE LA ÚLCERA GASTRO-DUODENAL

H. G. MOGENA.

Profesor Adjunto de la Facultad de Medicina.
Jefe del Servicio de Patología Digestiva.

Clínica Médica Universitaria. Profesor: C. JIMÉNEZ DÍAZ.
Madrid.

Para poder enjuiciar el resultado del tratamiento de la úlcera gastro-duodenal son varios los problemas que se nos presentan; por una parte, por desconocer su verdadera etiopatogenia, faltándonos por consiguiente una base cierta en que fundamentar el tratamiento; de ahí que, apoyándonos en las diversas hipótesis admitidas, sean múltiples los tratamientos propuestos.

Por otra parte, al hablar del tratamiento de la úlcera péptica englobamos a la úlcera gástrica y a la localizada en el duodeno, y es necesario tener en cuenta que la úlcera gástrica tiene características especiales, y entre éstas tenemos su mayor frecuencia en la mujer, mientras que en el hombre predomina la úlcera duodenal; tiene también localización gástrica la úlcera de los

viejos (úlceras isquémicas o arterioescleróticas), así como también la vemos en las autopsias de los cardíacos (úlceras cianóticas) y, en general, es la úlcera por anoxia tisular.

Si los factores constitucionales no están bien determinados, algunos autores encuentran la úlcera de localización gástrica con mayor frecuencia en los individuos longilíneos, y las duodenales en los pícnicos, pero sin que sea esa nuestra experiencia; en relación con esto estaría la situación de los vasos en la curvatura menor del estómago, que tendrían una dirección rectilínea en lugar de ser tortuosos, y el estiramiento del estómago en esos individuos facilitaría la rotura vascular, así como también la mala irrigación de esa zona.

Es también interesante el predominio en la curvatura menor de la úlcera aguda, como también en los trastornos craneales y en los tumores de la hipófisis. Otra característica es, en general, su fácil curación, "úlceras reversibles", que sirve de base al éxito propagandístico de muchos medicamentos, mostrándonos radiografías con un nicho en la curvatura menor, que desapareció al poco tiempo de administrar el medicamento anunciado.

Las úlceras, con esta localización cursan con