

## NOVEDADES TERAPEUTICAS

**Heparina de acción prolongada.**—DOLLERUP, HEJGAARD y HOLETEN (*Lancet*, 1, 897, 1957) han conseguido un preparado de heparina adecuado para inyección intramuscular y con acción prolongada mediante la adición de carboximetil celulosa al 1,25 por 100 a una solución de heparina que contiene 100 mg. por c. c. El efecto de una dosis de 2 c. c. de dicho preparado es considerable a las dos horas de la inyección, siendo su máximo efecto a las cuatro horas y el tiempo de coagulación está todavía prolongado a las ocho horas. No han visto efectos colaterales.

**Nydrane en el tratamiento de la epilepsia.**—El nydrane es la N-benzil-beta-cloropropionamida y conocido en Norteamérica con el nombre de Hibi-cón. ROBINSON (*Brit. Med. J.*, 1, 1.099, 1957) lo ha administrado en 11 enfermos de epilepsia de gran mal con psicosis durante cinco meses y añadido a otros anticonvulsivantes. Administra tres comprimidos de 0,5 g. al día durante una semana, después sube a cinco comprimidos diarios para llegar sucesivamente a siete al día. Los resultados fueron satisfactorios, tanto subjetiva como objetivamente. Fueron muy escasos los efectos colaterales y en especial no se observaron alteraciones hepáticas o renales ni depresión de la función hemopoyética.

**Efecto colateral del EDTA.**—PERRY y SCHROEDER (*Am. J. Med.*, 22, 168, 1957) han observado la presentación de lesiones peculiares de la piel y las mucosas muy semejantes a las que aparecen en la avitaminosis B aguda en dos enfermos que venían recibiendo inyecciones intravenosas de EDTA. Demuestran una pérdida urinaria de zinc de seis ve-

ces lo normal durante dicha terapéutica y como el déficit de zinc produce paraqueratosis en cerdos y ratas, con lesiones cutáneomucosas similares a las de la arriboflavinosis en estas últimas, les parece posible que las lesiones en dichos enfermos se debieran a la pérdida de zinc. Las lesiones desaparecieron al suspender el tratamiento.

**Administración intrapleural de mostazas nitrogenadas.**—TAYLOR (*Am. J. Med. Sci.*, 233, 538, 1957) utiliza una técnica personal de drenaje al máximo posible del espacio pleural mediante el empleo de un catéter de polietileno y después inyecta la mostaza nitrogenada, con lo que consigue una concentración más alta de la droga sin aumentar la dosis total. Ha tratado varios casos de derrames como consecuencia de tumores malignos metastásicos y los resultados conseguidos justifican un empleo más amplio de dicha técnica.

**Prednisona y prednisolona en la leucemia aguda y linfomas malignos.**—RANEY y GELLHORN (*Am. J. Med.*, 22, 405, 1957) han administrado prednisona o prednisolona por vía oral a la dosis de 250 miligramos cada seis horas a 24 enfermos con leucemia aguda o subaguda y otros 10 con linfomas malignos. En 18 casos de leucemia aguda hubo remisión completa en cinco y parcial en seis; se vió una remisión breve y transitoria en un enfermo con leucemia mielomonocitoide subaguda. Aunque se lograron remisiones objetivas en los 10 enfermos con linfomas malignos, no se modificó el curso de la enfermedad. La administración de dichas dosis masivas se acompañó de gran número de efectos colaterales y complicaciones.

## EDITORIALES

### ETIOPATOGENIA DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad hemolítica rara de comienzo insidioso y curso crónico que se caracteriza por un defecto eritrocítico intracorpúscular que hace a los glóbulos muy susceptibles a la hemólisis "in vitro" por una ligera acidificación del plasma. El rasgo constante de la enfermedad es la presencia de hemosiderinuria más que de hemoglobinuria, aunque en algunos casos este último fenómeno puede también presentarse. Realmente, hasta el momento actual sólo se han referido en la literatura unos 200 casos, a pesar de que la prueba de Ham ha facilitado últimamente su diagnóstico.

Fué HAM quien observó que el aumento de la destrucción de los glóbulos tenía lugar durante el sueño, bien

fuera de día o por la noche, y que no estaba en relación con la postura o la ingestión de líquidos o alimentos. Esto condujo al punto de vista de que la destrucción celular está provocada por el acúmulo de anhídrido carbónico y el consiguiente descenso de la concentración de hidrogeniones en sangre. La hemólisis aumenta por la administración de cloruro amónico y disminuye cuando el enfermo hiperventila o se le administran alcalinos.

El trastorno parece residir en los glóbulos rojos, aunque intervienen asimismo ciertos factores del suero. Los hematies normales sobreviven durante un tiempo normal después de su transfusión a enfermos que padecen HPN, pero cuando los glóbulos rojos del enfermo se transfunden a un receptor normal, cierta proporción se destruye rápidamente (Dacie); sin embargo, no todos los eritrocitos del enfermo son muy sensibles a la hemólisis, habiéndose apreciado grandes variaciones en la

sensibilidad y los reticulocitos y los hematíes totalmente maduros no difieren en su sensibilidad a la lisis. La naturaleza del trastorno se desconoce, pero se ha sugerido que pueden ser anormales las proteínas del estroma o que quizá exista un déficit en los sistemas enzimáticos que conservan y renuevan el estroma (CROSBY).

Cierta proporción de hematíes de enfermos con HPN se hemolizan "in vitro" después de la incubación a 37° durante una hora en suero fresco autógeno o en el de sujetos normales del mismo grupo sanguíneo. El agente hemolítico en el suero es termolábil y la hemólisis se influye por modificaciones en el pH y para demostrarla es necesario añadir ácido o anhídrido carbónico al suero para compensar la alcalinidad que sigue a la pérdida de carbónico cuando el suero se expone al aire (HAM).

Se ha demostrado que la hemólisis en la HPN requiere la presencia del complemento, el ión Mg (HARRIS y colaboradores) y un pH ácido óptimo (6,7 a 7,1); además se requiere la presencia de properdina, aunque este factor no es por sí mismo hemolítico para las células HPN. Es indudable que el proceso hemolítico es muy complejo y se ha postulado la intervención de cuatro factores distintos, probablemente todos ellos proteínas (CROSBY). Dos de estos factores son hemolíticos contra los glóbulos HPN, pero no contra los glóbulos normales, y los otros dos inhiben la hemólisis; uno de los factores hemolíticos es termolábil y se destruye lentamente por la trombina, siendo inactivo a menos que esté presente el otro factor hemolítico que es termoestable. Uno de los inhibidores es termolábil y el otro termoestable, destruyéndose este último rápidamente por la trombina. La trombina actúa como un activador de la hemólisis por su acción más rápida sobre el inhibidor que sobre el factor hemolítico; el valor terapéutico del dicumarol en esta enfermedad se explicaría por su inhibición de la formación de trombina; por el contrario, la heparina y la protamina en cantidades adecuadas aumentan la hemólisis en virtud de su acción sobre los inhibidores. La intensidad de la actividad hemolítica en esta enfermedad depende de un equilibrio de los activadores cuyo balance se trastorna fácilmente. Pero también se ha referido la propensión que muestran "in vitro" los leucocitos y las plaquetas para autolizarse con mayor facilidad que los glóbulos normales y, por lo tanto, la anomalía en la HPN estribaría en todos los elementos formes de la sangre (CROSBY), habiéndose atribuido la susceptibilidad a las infecciones a un defecto en los leucocitos y a la trombocitopenia, y la tendencia a la trombosis, a la facilidad a las plaquetas para aglutinarse.

Sin embargo, está lejos de aclararse la verdadera naturaleza de esta enfermedad. Ultimamente, DAMESHEK y FUDENBERG presentan tres casos con manifestaciones atípicas que sugieren la existencia de una enfermedad inmunológica. Dos de los enfermos descritos mostraban hallazgos serológicos que sugerían un proceso autoinmune; consistía en una prueba de Coombs positiva directa en el primer caso y una hemolisina sérica ácida en el segundo activa contra los eritrocitos normales así como para los del enfermo. Tales hemolisinas, especialmente las de la variedad fría, se han encontrado en el suero de algunos enfermos con anemia hemolítica adquirida y, sin embargo, la presencia concomitante de una hemolisina ácida solamente se ha observado previamente en un caso de HPN (FEICHTMEIR y cols.).

La presencia simultánea de anomalías tanto de los glóbulos como del suero en el segundo caso hace difícil la interpretación serológica; el diagnóstico de HPN parecía lógico, pero la presencia de una hemolisina ácida activa contra los hematíes normales parece invalidar el diagnóstico; sin embargo, al cabo de varios meses no pudo demostrarse ya la hemolisina sérica y en este momento el criterio residía en la prueba de Ham.

La investigación de casos previamente referidos de HPN demuestra una alta incidencia de auto e isohemolisinas y aglutininas. Se han señalado cuatro casos con reacción de Coombs positiva (CROSBY, HOLLÄNDER y colaboradores, LASCH y cols. y FEICHTMEIR y cols.). Igualmente se han observado autohemolisinas en otros cinco casos e isohemolisinas específicas de tipo en otros dos

(MARTIN, FEICHTMEIR y cols., ENNEKING, VALCKE y VAN DEN BERGHE, HAMBERGER y BERNSTEIN y CAROLI y colaboradores). Asimismo, CROSBY ha citado cinco casos en los que existían autoaglutininas salinas y LIU describió dos casos en los que los hematíes eran muy susceptibles tanto al frío como a los ácidos. Esta alta incidencia de anomalías inmunológicas asociadas, junto con la susceptibilidad única de las células HPN a la hemólisis por anticuerpos que simplemente aglutinan otras células (DACIE), sugiere la intervención del mecanismo inmunológico en la patogenia de esta enfermedad. El hecho de que el trastorno es corpuscular, que es adquirido más bien que hereditario y de que se perpetúa a sí mismo, ha estado oscurecido por el énfasis de algunos autores sobre los factores plasmáticos normales que colaboran a la producción de la hemólisis. Debe subrayarse que estos factores existen en todos los plasmas normales y que el defecto fundamental del eritrocito no ha sido descubierto. Este aparentemente es adquirido, principalmente en la tercera y cuarta décadas, aunque en algunos casos más precozmente. No hay evidencia de una base hereditaria o anomalía familiar, y en este sentido DAMESHEK describió un caso en gemelos idénticos, cuyo hermano siempre estuvo bien.

La posibilidad de que la HPN sea un trastorno inmunohemolítico fué ya señalada por este último autor y tal mecanismo explicaría la eficacia de la terapéutica esteroidea en algunos enfermos con dicho proceso. En un caso referido por MARTIN se vió una remisión de dieciocho meses con la terapéutica esteroidea, sin que se requirieran transfusiones durante este espacio de tiempo; FUDENBERG y cols. han observado una remisión de tres años de duración.

El segundo caso de DAMESHEK y FUDENBERG muestra el interés de ilustrar la susceptibilidad única de los eritrocitos HPN a pequeñas alteraciones en el equilibrio ácido-básico; en este caso, la administración de acetazolamida produjo graves exacerbaciones hemoglobinúricas en tres ocasiones separadas; la acetazolamida inhibe la carbónico-anhidrasa en el túbulo renal, deprimiendo así la formación de carbónico y consiguientemente el recambio de sodio en el túbulo renal; en consecuencia, es incompleta la reabsorción del bicarbonato y el riñón fabrica un gran volumen de orina alcalina. De ello resulta una ligera acidosis metabólica, que persiste mientras se administra la droga. Los efectos después de una dosis única persisten aproximadamente seis horas y las exacerbaciones de la hemólisis después de la ingestión de varios gramos de aspirina se deberían probablemente a un ligero descenso en el pH corporal.

El tercer caso era más complicado, ya que se presentaba con esplenomegalia, médula ósea fibrótica, pancitopenia, glóbulos rojos y blancos inmaduros en la sangre periférica y formas anormales de los hematíes, esto es, los rasgos típicos de la mielofibrosis con metaplasia mielóide. La aspiración esplénica y la biopsia hepática confirmaron dicho diagnóstico, aunque se vió una preponderancia de los precursores de los hematíes y relativamente pocos granulocitos. El desarrollo ulterior de una gran hemólisis y hemoglobinuria después de una transfusión compatible condujo a estudios que confirmaron la presencia de una HPN. Existen varias posibilidades para explicar la presentación conjunta de mielofibrosis y HPN. CROSBY sugirió al ver el enfermo que la lesión HPN que afecta no sólo a los hematíes, sino también a los leucocitos y plaquetas, e incluso a toda la médula ósea en algunos casos, era la responsable de la mielofibrosis en estos casos. Aunque la metaplasia mielóide ha sido descrita asociada con la HPN solamente en un caso, debe señalarse que en otros varios existían médulas aplásticas o hipoplásticas. Es, por lo tanto, aconsejable investigar todos los casos de anemia aplástica atípica o de metaplasia mielóide en cuanto a la presencia de signos de laboratorio de HPN. Otra posibilidad es que este proceso se desarrollara como una anomalía inmunológica consecutiva a las numerosas transfusiones administradas por su enfermedad original. DAMESHEK y FUDENBERG subrayan que han visto otro caso, aunque transitorio, en un hombre al que se administra-



ron numerosas transfusiones por una leucemia linfoide crónica; se desarrolló la hemoglobinuria y las características anormalidades de los hematíes durante dos meses, pasados los cuales desaparecieron.

Estos últimos autores señalan que la descripción de estos tres casos atípicos de HPN tiene por objeto recordar que el defecto eritrocítico fundamental de la enfermedad no está todavía aclarado y que deben ser investigados todos los hechos que apunten hacia alguna posibilidad etiológica, especialmente en lo que se refiere al mecanismo inmunológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- CAROLI, J., BESSIS, M., ETEVE, J., RAUL-DUVAL y DONNET.—*Sem. Hôp. Paris*, 25, 1.759, 1949.  
CROSBY, W. H.—*Blood*, 8, 444 y 769, 1953.  
DACIE, J. V.—*Blood*, 4, 1.183, 1949.  
DACIE, J. V.—*J. Path. Bact.*, 62, 241, 1950.  
DAMESHEK, W.—*Bull. New Engl. Med. Center*, 4, 224, 1942.  
DAMESHEK, W. y FUDENBERG, H.—*A. M. A. Arch. Int. Med.*, 99, 202, 1957.  
ENNERING, J.—*Klin. Wschr.*, 7, 2.045, 1928.  
FEICHTMEIR, T. V., BOULWARE, J. M., WILLETT, F. M. y PERKINS, H.—*J. Lab. Clin. Med.*, 45, 443, 1955.  
FUDENBERG, H., PALMER, W. L. y KIRSNER, J. B.—*Am. J. Med. Sci.*, 227, 32, 1954.  
HAM, T. H.—*Arch. Int. Med.*, 64, 1.271, 1939.  
HAMBERGER, L. P. y BERNSTEIN, A.—*Am. J. Med. Sci.*, 192, 301, 1936.  
HARRIS, J. W., JORDAN, W. S., PILLEMER, L. y DESFORGES, J. F.—*J. Clin. Invest.*, 30, 646, 1951. *J. Lab. Clin. Med.*, 44, 811, 1954. *Science*, 120, 279, 1954.  
HOLLÄNDER, L., LUDWIG, H., SIEMSEN, J. y WALSER, A.—*Acta Haemat.*, 10, 106, 1953.  
LASCH, H. G., LINKE, A. y SESSNER, H. H.—*Acta Haemat.*, 13, 366, 1955.  
LIU, S. H.—*Blood*, 6, 101 y 124, 1951.  
MARTIN, H.—*Folia Haemat.*, 73, 268, 1955.  
VALCKE, G. y VAN DEN BERGHE, L.—*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 19, 235, 1939.

## SIGNIFICACION DE LA OSTEOARTROPATIA HIPERTROFICA

La osteoartropatía hipertrófica se acompaña generalmente de dedos en palillos de tambor y corrientemente de dolores articulares y óseos, aumento de tamaño de las manos y pies, engrosamiento de las muñecas y tobillos y ginecomastia. Este síndrome, conocido desde 1890 en que lo describió PIERRE MARIE, es, en medio de todo, poco conocido por los médicos y en ocasiones se hacen diagnósticos como acromegalia, enfermedad de Paget o artritis reumatoide. El diagnóstico se hace frecuentemente por el estudio radiológico, al encontrarse el típico aspecto de piel de cebolla o una fina línea de nuevo hueso a lo largo de las porciones distales de los huesos largos.

En los últimos años la osteoartropatía hipertrófica se ha observado como un hallazgo incidental en casos de supuraciones pulmonares y con muchísima mayor frecuencia en enfermos con lesiones malignas del pulmón. Así, por ejemplo, de 91 casos revisados en la literatura inglesa, 79 correspondían a neoplasias pulmonares y sólo 12 a otras enfermedades, entre los que se incluían el empiema, tuberculosis ósea, esprue y leucemia, mixe-dema, absceso de pulmón y como fenómeno independiente. Pero con el advenimiento de los antibióticos se ha modificado el patrón clínico de las enfermedades torácicas y por ello actualmente los síntomas de la osteoartropatía hipertrófica se asocian con una frecuencia aún mayor con el carcinoma del pulmón.

Los dedos en palillo de tambor son un fenómeno corriente en las cardiopatías con cianosis, pero rara vez se acompañan de los signos clínicos y hallazgos radiológicos de la osteoartropatía hipertrófica (MEANS); el aumento de tamaño de los dedos en estos casos se debe al estancamiento de sangre venosa en las porciones distales (LOVELL), mientras que en las enfermedades pulmonares el aumento de tamaño se debe a tejido fibroso (CAMPBELL); esta diferencia se demuestra con sencillez

por la expresión de la sangre de los dedos y comparación de su tamaño residual.

HAMMARSTEN y O'LEARY describen 22 enfermos con las alteraciones radiográficas típicas de la osteoartropatía hipertrófica observados durante un periodo de diez años. Salvo dos casos, uno con un infarto pulmonar infectado y otro con fibrosis pulmonar, todos los restantes exhibían procesos malignos del pulmón. En efecto, seis tenían un adenocarcinoma primario y otros seis un carcinoma de células escamosas; tres, fibrosarcoma y un enfermo, respectivamente, de carcinoma de células alveolares, carcinoma de células pequeñas, carcinoma indiferenciado, un carcinoma no filiado y una enfermedad de Hodgkin de localización pulmonar.

Con motivo de la previsión de estos enfermos, especialmente desde el punto de vista de su sintomatología, dichos autores llaman la atención de que los dolores articulares se mencionan frecuentemente como un síntoma importante de la osteoartropatía hipertrófica y que puede ser el signo más precoz del carcinoma del pulmón. Existen, en efecto, numerosas comunicaciones de neoplasias pulmonares que han permanecido durante años enmascarados como artritis antes de que se conociera el proceso esencial. Ya CRAIG, en 1937, refirió cuatro casos de carcinoma del pulmón asociados con osteoartropatía hipertrófica y subrayó la importancia de considerar a la artritis como un posible síntoma precoz de las neoplasias pulmonares; tres de sus casos habían sido diagnosticados de artritis reumatoide y el restante acromegalia. BERG, en una reciente revisión de la literatura, refiere 15 casos de neoplasias pulmonares que habían presentado síntomas de dolores óseos o artralgias, a los que añade cinco casos similares de observación personal; igualmente, HOLMES describe otros siete casos, de los cuales en cinco los dolores articulares precedieron a las manifestaciones distales y tres de ellos fueron tratados durante varios meses como artritis antes de llegar al diagnóstico de la neoplasia pulmonar. Igualmente numerosos autores subrayan esta relación entre ambos fenómenos y los casos de HAMMARSTEN y O'LEARY recalcan la asociación de la osteoartropatía hipertrófica y la neoplasia del pulmón, la aparición frecuente de síntomas articulares antes que los torácicos y el que no se reconoce con frecuencia la verdadera significación del síndrome. RAY y FISHER observaron que cuando la osteoartropatía hipertrófica se desarrolla lentamente en los casos con supuraciones pulmonares, los síntomas artríticos no son muy notables, mientras que en sus casos de carcinoma fueron muy intensos.

Uno de los aspectos más interesantes de la relación entre las neoplasias pulmonares y la osteoartropatía hipertrófica es la notable mejoría de los dolores óseos y articulares al cabo de horas o días después de la resección del tumor primario, incluso aunque existan metástasis; desaparecen con frecuencia los dedos en palillos de tambor y regresan las alteraciones articulares, viéndose a rayos X la normalización de los huesos en el plazo de seis a nueve meses (FISCHL y FRANK).

Pero otro síntoma, la ginecomastia, se observa frecuentemente asociado con los tumores pulmonares y la osteoartropatía hipertrófica (HOLMES, FISCHL y ROBINSON) e incluso puede presentarse en los tumores pulmonares aunque no exista osteoartropatía; uno de los enfermos de HAMMARSTEN y O'LEARY sufrió una mastectomía bilateral por ginecomastia antes de que se demostrara la existencia del carcinoma pulmonar y, por ello, consideran que en todo enfermo con ginecomastia debe hacerse una radiografía torácica.

Los dedos en palillo de tambor asociados con la osteoartropatía hipertrófica son generalmente asintomáticos (LOVELL); el primer signo que se aprecia clínicamente es un aumento en la fluctuación del lecho de la uña, seguido del engrosamiento del tejido fibroelástico de la base de la misma, lo que supone la repleción del ángulo entre la uña y los tejidos basales; posteriormente se presenta la alteración en la curvatura de las uñas. De siempre se sabe que la osteoartropatía hipertrófica se asocia con dedos en palillo de tambor (ROBINSON); sin embargo, en un enfermo de GALL y cols., que desarrolló ambos

procesos en el plazo de un mes, las alteraciones óseas en la radiografía precedieron a los dedos en palillos de tambor y en uno de los enfermos de HAMMARSTEN y O'LEARY no mostraba este último fenómeno.

El proceso anatomopatológico en la osteoartropatía hipertrófica consiste esencialmente en una osteitis subperióstica proliferativa crónica con formación de capas sucesivas de nuevo hueso (MENDLOWITZ y LESLIE); sin embargo, por medio de las medidas del volumen actual el aumento en el flujo sanguíneo de los plexos venosos es sólo un factor en los casos de cardiopatía congénita con cianosis. La osteoartropatía hipertrófica se ha señalado en perros con tuberculosis pulmonar, supuraciones pulmonares y carcinoma del pulmón, y los citados MENDLOWITZ y LESLIE señalan la producción experimental de osteoartropatía hipertrófica en un perro mediante la anastomosis de la arteria pulmonar con la aurícula izquierda.

Puede haber una relación entre la localización del carcinoma y el desarrollo de la osteoartropatía hipertrófica. RAY y FICHER refieren 139 casos de carcinoma del pulmón, de los que 14 tenían osteoartropatía hipertrófica y en 13 de éstos el tumor era periférico; no encuentran una relación aparente entre el tipo o el tamaño del tumor y el desarrollo de la osteoartropatía hipertrófica. Que la infección era un rasgo importante en 57 de sus casos de carcinoma de pulmón: ninguno de los que exhibían la osteoartropatía hipertrófica tenían una infección pulmonar significativa. Citan estos autores los casos de PATTISON y cols., los de HOLMES, etc., en los que la mayoría tenían una localización periférica del tumor. BLOOM señala que 16 de 24 casos con mesoteloma fibroso localizado de la pleura tenían síntomas articulares y 11 de ellos dedos en palillos de tambor, insistiendo también todos los autores en la rápida desaparición de los síntomas después de la cirugía.

La osteoartropatía hipertrófica se ha descrito en casos de carcinoma del pulmón con metástasis en la hipófisis o suprarrenales; pero, sin embargo, el fenómeno que nos concierne se presenta sin difusión metastásica del tumor, y son muy raros, en cambio, los casos con metástasis en dichas glándulas.

Considerando la relación entre el carcinoma del pulmón y la osteoartropatía hipertrófica, se plantea una cuestión muy interesante, y es la de por qué una neoformación en la periferia pulmonar produce las alteraciones reversibles de la osteoartropatía hipertrófica. Cuando se considera que no hay relación con el tipo o tamaño del tumor, y que la mejoría de los síntomas puede presentarse incluso después de una resección paliativa, el problema se hace aún más interesante. Por la naturaleza de las alteraciones generalizadas que se han producido, quizá la neoformación provoque algún trastorno en una función metabólica primaria del propio pulmón. La otra posibilidad, la producción de hormona por el mismo tumor, no parece probable, puesto que el síndrome se produce con diferentes tipos de tumores benignos y malignos, primarios o metastásicos e incluso con procesos infecciosos. Las pruebas en cuanto a la disfunción endocrina no han demostrado ningún dato de interés. SEMPLE y McLUSKIE consideran la posibilidad de un reflejo vascular autonómico pulmonar-sistémico y creen que esta teoría explicaría la mejoría que supone la extirpación del tumor, la ligadura de la arteria pulmonar, la denervación del hilio y la resección del vago (FLAVELL).

Por el momento, la patogenia de la osteoartropatía hipertrófica sigue sin conocerse. Las comunicaciones recientes sobre la presentación de neuropatías y dermatomiositis secundarias a tumores, especialmente a los de pulmón, indicaría, según LANSBURY, que pueden producirse otros fenómenos generalizados y posiblemente interrelacionados como respuesta a una neoformación local.

#### BIBLIOGRAFIA

- BERG, R.—Dis. Chest., 16, 483, 1949.  
BLOOM, W.—Ann. Int. Med., 29, 361, 1948.  
CAMPBELL, D.—Brit. Med. J., 1, 145, 1924.  
CRAIG, J. W.—Brit. Med. J., 1, 750, 1937.

- FISCHL, J. R.—Am. J. Roentgenol., 64, 42, 1950.  
FLAVELL, G.—Lancet, 1, 260, 1956.  
FRANK, H. A.—New Engl. J. Med., 247, 283, 1952.  
GALL, E. A., BENNETT, G. A. y BAUER, W.—Am. J. Path., 27, 349, 1951.  
HAMMARSTEN, J. F. y O'LEARY, J.—A. M. A. Arch. Int. Med., 99, 431, 1957.  
HOLMES, H. H., BAUMAN, E. y RAGAN, C.—Ann. Rheumat. Dis., 9, 169, 1950.  
LANSBURY, J.—Geriatrics, 9, 319, 1954.  
LOVELL, R. R. H.—Clin. Sci., 9, 299, 1950.  
MEANS, M. G. y BROWN, N. W.—Am. Heart J., 34, 262, 1947.  
MENDLOWITZ, J. y LESLIE, A.—Am. Heart J., 24, 141, 1942.  
PATTISON, J. D., BECK, E. y MILLER, W. E.—J. A. M. A., 146, 783, 1951.  
RAY, E. S. y FISHER, H. P.—Ann. Int. Med., 3, 239, 1953.  
ROBINSON, W. D. y cols.—Revisión de reumatismos en Ann. Int. Med., 39, 757, 1953.  
SEMPLE, T. y MCCLUSKIE, R. A.—Brit. Med. J., 1, 754, 1955.

#### ENFERMEDAD PULMONAR EN HIPERTENSIÓN TRATADOS CON BLOQUEANTES GANGLIONARES

El bloqueo ganglionar permanente utilizando los derivados del metonio en combinación con la administración de hidralazina controla generalmente los estadios malignos de la hipertensión humana (SCHROEDER y colaboradores). Pero en ocasiones, sin embargo, la terapéutica se complica por la aparición de una enfermedad pulmonar (MORROW y cols. y DONIACH y cols.), que se manifiesta clínicamente por una intensa taquipnea y que aparece en enfermos sin insuficiencia cardíaca y con cifras de nitrógeno no proteico en el plasma inferiores a los 60 mg. por 100. Desde el punto de vista anatomopatológico las lesiones son similares a las de la llamada neumonía urémica (HOPPS y WISSLER). Parece ser que las sales de metonio pueden eventualmente actuar como la retención de nitrógeno, en el sentido de suponer un factor en la patogenia de esta enfermedad pulmonar.

Para definir más precisamente este trastorno y valorar el posible papel etiológico de la terapéutica, PERRY y colaboradores han estudiado en ocho enfermos no urémicos con hipertensión maligna y azotemia ligeramente elevada, las alteraciones anatómicas en los pulmones sobre la base de enfermos tratados con metonio y con un diagnóstico anatómico primario de nefrosclerosis arteriolar, con el fin de obtener observaciones controles en enfermos comparables pero no tratados. Para excluir una insuficiencia izquierda intermitente como causa de ese tipo de neumonitis, han examinado también los pulmones de enfermos con estenosis mitral. Como todos los enfermos tratados con metonio que exhibían lesiones pulmonares, se encontraban en los estadios malignos de la hipertensión y como todos menos uno tenían retención nitrogenada antes del tratamiento, se limitaron las comparaciones clínicas a los enfermos azotémicos con hipertensión igualmente intensa. Finalmente, compararon los cursos seguidos por los enfermos cuya hipertensión fué controlada con éxito por los regímenes terapéuticos, con los llevados por enfermos en los que fracasó la terapéutica.

Dichos autores deducen de su estudio que no hay diferencias anatómicas cualitativas esenciales entre la enfermedad pulmonar que se asocia frecuentemente con la uremia y la que se presenta con la terapéutica con metonio, aunque hay variaciones cuantitativas individuales en la cantidad de fibrina intraalveolar, formación de membranas hialinas y organización de los exudados. Como la exudación de fibrina es el rasgo anatómico constante, PERRY y cols. denominan a este proceso "neumonitis fibrinosa". La ausencia de leucocitos polimorfonucleares en el exudado explicaría la ausencia de lisis del mismo, con la consiguiente organización de la fibrina. Indudablemente, la lesión difusa de los capilares pulmonares es la responsable de la exudación de fibrina en los alvéolos, pero no está aclarado el mecanismo por el cual se produce esa lesión y, además, no hay evidencia morfológica de enfermedad vascular pulmonar. La enfermedad descrita es muy similar también a la llamada "neumonitis reumática".



La neumonitis fibrinosa no se encuentra en los hipertensos, cuyas fibras de nitrógeno no proteico no exceden de 60 mg. por 100 c. c. de plasma, a menos que se les haya administrado sales de metonio. Esto sugiere que la terapéutica por metonio puede sustituir a la retención nitrogenada como un factor en la patogenia de esa enfermedad pulmonar.

La terapéutica medicamentosa de los enfermos con hipertensión maligna se acompaña indudablemente de un aumento en la supervivencia (SCHROEDER y cols.) en comparación con enfermos no tratados y enfermedad de intensidad similar (SCHOTTSTAEDT y SOKOLOW, WAGENER y KEITH). PERRY y SCHROEDER señalan que de 46 enfermos con hipertensión maligna y cifra de urea en sangre antes del tratamiento de 30 a 60 mg. por 100 c. c. de plasma que tomaron por vía oral bloqueantes ganglionares en combinación con hidralazina, 27 viven después de un promedio de 21,8 meses; de los restantes, ocho exhibieron un episodio terminal caracterizado por taquipnea marcada y neumonitis fibrinosa, que, según se dijo antes, dependería presumiblemente de la terapéutica por metonio. Dichas alteraciones pulmonares características se han observado sólo en un enfermo no urémico que tenía albuminuria, retinitis hemorrágica y una presión diastólica fija de 140 mm. Hg.

Los enfermos tratados con metonio mueren con menos retención nitrogenada, pero con más neumonitis fibrinosa que los enfermos no tratados, sugiriendo que el bloqueo ganglionar extenso y prolongado puede proteger a los riñones, pero que, en ocasiones, se asocia con lesión de los pulmones. La rareza de neumonitis fibrinosa en enfermos con estenosis mitral constituye un argumento en contra de considerar como factor etiológico importante a un aumento de la presión venosa pulmonar, secundario a la insuficiencia izquierda. Un intercambio gaseoso disminuido entre los alvéolos y los capila-

res pulmonares, "bloqueo alvéolo-capilar" (AUSTRIAN y colaboradores), se considera como compatible con un aumento marcado en el volumen minuto de aire respirado en presencia de una concentración de carbónico, pH y saturación de oxígeno normales en sangre. Es lógico que la neumonitis fibrinosa avanzada pueda originar una considerable interferencia con el recambio gaseoso, lo que motivaría la taquipnea. El balance electrolítico relativamente bueno no apunta hacia un mecanismo químico periférico de esa taquipnea extremada. De modo similar, el tiempo de circulación y la presión venosa relativamente normales, junto con la ausencia de signos típicos de edema pulmonar, arguyen en contra de la insuficiencia congestiva como la causa principal de la taquipnea. Por otro lado, la confusión mental que apareció en el único enfermo superviviente de este proceso y en tres de los enfermos que fallecieron, plantea la posibilidad de una disfunción del sistema nervioso central que afectara al centro respiratorio.

#### BIBLIOGRAFIA

- AUSTRIAN, R., McCLEMENT, J. H., RENZETTI, A. D., DONALD, K. W., RILEY, R. L. y CURNAND, A.—*Am. J. Med.*, 11, 667, 1951.  
DONIACH, I., MORRISON, B. y STEINERT, R. E.—*Brit. Heart J.*, 16, 101, 1954.  
HOPPS, H. C. y WISSLER, R. W.—*Am. J. Path.*, 31, 261, 1955.  
MORROW, J. D., SCHROEDER, H. A. y PERRY, H. M.—*Circulation*, 8, 829, 1953.  
PERRY, H. M., O'NEAL, R. M. y THOMAS, W. A.—*Am. J. Med.*, 22, 37, 1957.  
PERRY, H. M. y SCHROEDER, H. A.—*New Engl. J. Med.*, 252, 1.057, 1955.  
PERRY, H. M. y SCHROEDER, H. A.—*Circulation*, 14, 105, 1955.  
SCHOTTSTAEDT, M. F. y SOKOLOW, M.—*Am. Heart J.*, 45, 331, 1953.  
SCHROEDER, H. A., MORROW, J. D. y PERRY, H. M.—*Circulation*, 10, 321, 1954.  
WAGENER, H. P. y KEITH, N. M.—*Medicine*, 18, 317, 1939.

## SESIONES DE LA CLINICA DEL PROF. C. JIMENEZ DIAZ

Cátedra de Patología Médica. Clínica del Hospital Provincial. Madrid. Prof. C. JIMENEZ DIAZ

### SESIONES DE LOS SABADOS. — ANATOMO-CLINICAS

Sesión del sábado 5 de mayo de 1956.

#### HIPERTENSION ARTERIAL. ESCLEROSIS RENAL. PIELONEFRITICA

Doctor LORENTE.—El enfermo J. T., de cuarenta y cuatro años de edad, de profesión sastre, ingresó en nuestro Servicio, en el mes de noviembre, relatando la siguiente historia:

Hace unos cinco años, encontrándose anteriormente bien, un día perdió bruscamente el conocimiento, permaneció así unos minutos, recuperándose sin quedarle molestia alguna. Este episodio se repitió unos días después, por lo que consultó con un médico, que le dijo tenía la tensión alta. Posteriormente, en tres ocasiones más, volvió a perder el conocimiento, cayendo al suelo sin más consecuencias.

Hace unos tres años empezó a notar cansancio, pérdida de vista y de memoria, torpeza al andar, así como poliuria con orinas claras; estas molestias y estos síntomas han ido en aumento hasta la actualidad.

Hace dos o tres días notó al levantarse que la mano derecha estaba semicerrada, teniendo dificultad para abrirla del todo, pero sin apreciar trastornos de la sensibilidad. Se observa en el interrogatorio que el enfer-

mo está como obnubilado, responde torpemente a nuestras preguntas y llora con facilidad.

Los antecedentes personales carecen de interés, y entre los familiares, su padre murió de afección hepática; su madre vive, sana; su mujer está sana y tiene tres hijos en perfecta salud.

En la exploración física encontramos un enfermo en buen estado de nutrición con buena coloración de piel y mucosas, reflejos pupilares normales, lengua húmeda y faringe normal. El aparato respiratorio es normal. En la auscultación de corazón se aprecia un suave soplo sistólico en foco aórtico con timpanismo del segundo tono; el pulso, rítmico, a 62, y la presión arterial de 26/18. La exploración de abdomen es normal. Resalta en el enfermo su facies parada, inexpresivas, anímicas; su voz lenta y monótona, su tendencia al llanto inmotivado, conjunto sindrómico como el que se presenta en el enfermo pseudobulbar. La exploración restante del sistema nervioso no permite objetivar sino una disminución de fuerza y motilidad en la mano derecha con exaltación de reflejos tendinosos y abolición del Mayer y Rossolimo en esta mano.

En las exploraciones practicadas se encontró lo siguiente:

En la orina: Reacción, ácida; densidad, 1.013; albú-