

nominada *cirrosis bronzeada* o hemocromatosis, clasificada por la escuela de EPPINGER en el grupo de las enfermedades por atesoramiento o tesaurosisis. Este proceso se caracteriza por la pigmentación de la piel y de ciertas vísceras con hemosiderina y hemofucsina, lo cual comporta la esclerosis de los tejidos afectos, especialmente el hígado, el bazo, el páncreas y las glándulas genitales. Es enfermedad poco frecuente, pues hasta 1942 en que HUMPHREY y ALPINER publican una excelente revisión, sólo se habían expuesto unos 400 casos. La triada sintomática: hepatomegalia, melanodermia y diabetes constituye su mejor expresión clínica.

En fin, debemos mencionar la *cirrosis de Baumgarten*, síndrome de hipertensión portal con prominente circulación venosa colateral periumbilical, que ha sido muy bien revisado y estudiado hace pocos años por ARMSTRONG, ADAMS, TRAGERMAN y TOWNSEND. Esta afección, descrita ya en 1833 por CRUVEILHIER, es, en realidad, la consecuencia de un defecto congénito de la circulación umbilical, con atrofia secundaria del hígado.

En la necropsia de cualquier caso de síndrome de Cruveilhier-Baumgarten se encuentra la dilatación característica de las venas umbilicales, el hígado atrófico y un bazo aumentado de tamaño y con el mismo aspecto histológico que en el síndrome de Banti.

Trátase de una enfermedad muy rara y de mal pronóstico. La esplenectomía ha sido practicada como recurso terapéutico en algún caso, con muy mal resultado.

Algunos autores describen también la *cirrosis de los cardíacos*, que se observa en los pacientes que sufren un desfallecimiento cardíaco de curso crónico, pero ésta, cuando existe, como fase consecutiva al hígado de estasis, carece de toda particularidad específica, siendo incluso negada en sí por algunos tratadistas.

BIBLIOGRAFIA

- ALEXANDER.—Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis., 21, 334, 1942.
 ANDRÉ.—Rev. Bel. Sci. Med., 17, 185, 1946.
 ARIAS VALLEJO, ERENAS y DE MIGUEL.—Clin. Lab., 7, 1947.
 ARMSTRONG, ADAMS, TRAGERMAN y TOWNSEND.—Ann. Int. Med., 16, 113, 1942.
 BOCKUS.—Gastroenterology, Vol. III. Filadelfia, 1946.
 COBLEY STEPKO y NAYLOR.—Surg. Gyn. Obst., 85, 646, 1947.
 CURTIS.—Ann. Surg., 123, 276, 1946.
 CHABROL.—Pathologie du foie et des voies biliaires. Paris, 1941.
 ECHEVERRÍA.—Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. Nut., 3, 9, 1944.
 EPPINGER.—Enfermedades del hígado. Barcelona, 1941.
 FERNÁNDEZ.—Medicina 1, 10, 1941.
 FIESSINGER.—Tesis de París, 1908.
 GABRIELLE.—Le canal thoracique. Paris, 1945.
 GLAZEBROOK.—Edinb. Med. J., 52, 83, 1945.
 HANOT.—Tesis de París, 1875.
 HATIEGANU, SPARCHEZ, RADU y MACAVELI.—Wien. Klin. Wschr., 2, 21, 1943.
 HERNANDO.—Arch. Med. Cir. Esp., 633, 813, 1933.
 HERRELL y NICHOLS.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, 20, 449, 1945.
 HERRING y SIMPSON.—Proc. Roy. Soc., 78, 455, 1936.
 HIMSWORTH.—The liver and its diseases. Oxford, 1947.
 JIMÉNEZ DÍAZ.—Arch. Med. Cir. Esp., 633, 837, 1933.
 JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica. Tomo VI. Madrid, 1948.
 JOSSELING DE JONG.—Die Leberkrankheiten. Viena, 1937.
 KARSNER.—Amer. J. Clin. Pathol., 13, 569, 1943.
 KIMBALL, CHAPPEL y SANES.—Journ. Am. Med. Ass., 134, 662, 1947.
 LEE.—Rev. Inst. Carnegie, 15, 65, 1933.
 LOEGER y LEMAIRE.—Presse Méd., 23, 9, 1942.
 LOEGER y VARAY.—Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 22, 11, 1946.
 LUCKE.—Amer. J. Pathol., 20, 471, 1944.
 MEERSEMAN y PROUST.—Presse Méd., 15, 195, 1943.
 MESSIMY.—Tesis de París, 1937.
 MOGENA.—Arch. Med. Cir. Esp., 633, 835, 1933.
 OLIVER PASCUAL.—Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. Nut., 3, 103, 1944.
 PATEK.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 37, 329, 1937.
 RATNOFF y PATEK.—Medicine 21, 207, 1942.
 ROESSLE.—Handb. Path. Anat. Hist., 5, 1, 1930.
 ROLLESTON y MCNEE.—Diseases of the Liver. London, 1929.
 SHERLOCK.—J. Path. Bact., 3, 523, 1946.
 STOKES, OWEN y HOLMES.—Brit. Med. J. 4427, 642, 1945.
 STROEBE.—En Medicina Interna, de BERGMANN. Tomo III. Barcelona, 1943.
 TUMEN.—En Gastroenterology, de BOCKUS. Tomo III. Filadelfia, 1946.
 WAGGONER y MALAMUD.—J. Nerv. Ment. Dis., 739, 410, 1942.
 WILENSKY.—Rev. Gastroenterology 14, 331, 1947.

ORIGINALS

EL MECANISMO DE CRONICIDAD Y DE LA EVOLUCIÓN PROGRESIVA DE LAS NEFRITIS

C. JIMÉNEZ DÍAZ

Clinicas Médicas del Hospital General y de la Facultad de Medicina e Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

El mecanismo del curso progresivo inevitable de las nefritis que no se curan en el período agudo no es totalmente claro, y su mejor conocimiento es posible que pudiera repercutir sobre una futura evitación de esa evolución hacia la esclerosis. A dos factores se suele culpar actualmente de la misma: a la persistencia de la infección y a la isquemia mantenida.

La persistencia de la infección focal actuaría produciendo choques intermitentes sobre el riñón, verdaderas nefritis agudas de repetición. Si se acepta el punto de vista de la nefritis aguda hematogena como reacción alérgica del sistema glomerular frente a las bacterias o productos del foco, como parece poderse pensar de lo que el estudio clínico y experimental ha deparado (v. ¹), esta hipótesis resulta evidentemente lógica. Persistiendo el foco, los choques por paso a la circulación de dichos productos sensibilizantes pueden reiterarse, y la enfermedad debe persistir, aunque tenga fases de quedar larvada y otras de reagudización, haciendo entre tanto lesiones progresivas hacia la esclerosis. Según la virulencia y evolución propia del foco, este proceso progresivo del riñón se haría con una rapidez mayor o menor. Este concepto, al que nos hemos adherido varios autores ¹⁻², trae

como consecuencia una actitud terapéutica: la supresión radical de los focos y el tratamiento antiséptico general (penicilina, sulfamidas) de toda nefritis aguda, o de las que persisten, aunque atenuadas, después del primer brote. La experiencia ya de varios años que hemos obtenido interesados por estos problemas no corresponde, sin embargo, a las esperanzas que era natural abrigar si esta tesis es cierta. Seguimos pensando que deben buscarse en los nefríticos los focos de infección y que deben suprimirse; tenemos la impresión de que esta práctica ha sido útil en algunos casos de nefritis vista en su primera manifestación, pero al lado de ello en muchos otros semejante búsqueda y tratamiento de las amígdalas, los senos, etc., ha sido totalmente ineficaz; a pesar de todo, la nefritis no ha curado en su fase aguda. Menos resultados todavía hemos obtenido en el tratamiento de nefritis cuya fase inicial había sido antes de nuestra observación, y con albuminuria u otros síntomas persistentes; la extirpación de amígdalas en estos casos nunca nos ha permitido ver curarse al enfermo. Esta verdad, que seguramente han tocado todos los médicos, no ha sido rotundamente declarada, y, quizás por la falta de medios a nuestro alcance para influir las nefritis que persisten, ha hecho que se siga rutinariamente la misma práctica. No creemos que deban dejarse focos activos en los nefríticos, en primer término porque siempre cabe pensar en una posible influencia sobre la marcha de la afección, y, en segundo término, porque dada la indefensión relativa en que los nefríticos se encuentran frente a las infecciones, siempre cabrían complicaciones sépticas ulteriores a partir de los mismos, pero lo que ya no creemos actualmente que pueda esperarse es la curación de la nefritis y la evitación de la cronicidad. Bien a las claras nos prueba la experiencia ya, que la "doctrina de los focos" no explica la cronicidad de las nefritis y que por esa vía no resolvemos el importante problema que una nefritis que persiste nos plantea.

En cuanto a la tesis de la isquemia, que es el mérito de VOLHARD⁷ haber hecho resaltar, es evidente que ha supuesto una nueva era en nuestros puntos de vista sobre la patogénesis de las nefritis. En resumen, según esta tesis, la nefritis no es una inflamación del tipo corriente, sino un conjunto de alteraciones histológicas consecuencia del espasmo o angostamiento persistente del vaso aferente del glomérulo; en la nefritis aguda difusa la infección no actúa de modo inmediato produciendo una inflamación en el sentido clásico y bacteriana, sino que por el mecanismo alérgico determina el angiospasmo persistente. Si dicho espasmo pasa, la nefritis aguda se va desvaneciendo y sucede la restauración íntegra; si el espasmo, por el contrario, persiste, se producen alteraciones postisquémicas (exudación en la cápsula de Bowmann, y organización conjuntiva en las mismas y entre las asas glomerulares) que acarrean la conjun-

tivación, esclerosis con oclusión y anulamiento funcional progresivo de las nefronas. Según esto, el destino ulterior de las nefritis depende de la persistencia del angioespasmo, y todo nuestro esfuerzo terapéutico debe ir encaminado a obtener su supresión: reposo, vasodilatadores, calor, etc. Cuando la diuresis empieza a restablecerse, los fenómenos generales de la vasoconstricción—hipertensión, alteraciones del fondo del ojo, etc.—ceden, pensamos que la fase peligrosa ha pasado, seguramente por haber cedido el angiospasmo.

A parte de la base histológica en que este punto de vista se apoya, acerca de lo cual no creamos necesario entrar ahora, actualmente se cuenta con una demostración experimental que puede considerarse brillante de esta hipótesis, en los hallazgos de WILSON y BYRON¹¹ y de JIMÉNEZ DÍAZ y BARREDA y MORALES¹⁰. Efectivamente, si por pinzamiento parcial de la arteria renal o por perinefritis celofánica de un lado, determinamos en ese riñón una isquemia, aparecen en el otro unas lesiones que, según el caso, se parecen exactamente a las de la nefritis aguda o subaguda, o a las de la hipertensión maligna. De aquí ha salido nuestro concepto⁹ del "síndrome isquémico maligno", que puede presentarse de modo reversible en la nefritis aguda, o irreversiblemente en las nefritis crónicas o en la hipertensión maligna o arteriolonecrótica. En estas experiencias la isquemia provoca un aumento de formación de renina y, por tanto, de hipertensina, la cual provoca el angioespasmo en el riñón opuesto, confirmándose en las lesiones que se siguen, la tesis de VOLHARD.

Entonces, ¿la evolución a la cronicidad de las nefropatías que persisten después de la fase aguda puede atribuirse a la isquemia persistente? A nuestro juicio, esto es posible, pero no es obligado que así sea. Desde un punto de vista estrictamente clínico, éste podría ser el caso en aquellas nefropatías que comienzan con el cuadro típico de la nefritis difusa aguda (oliguria, hematuria, palidez, hipertensión, alteraciones de fondo del ojo, encefalopatía eclámptica, etc.), y que persisten con el cuadro atenuado, pero siempre con hipertensión e insuficiencia renal, son las formas subagudas y subcrónicas; los signos generales de la "hipertensinemia" continúan y es natural asumir en consecuencia que se ha cerrado el círculo vicioso en cuya virtud la isquemia acentúa la producción de hipertensina, y ésta mantiene aquella.

Pero no es lógico pensar de igual manera frente a los hechos, como suele ocurrir con la mayor frecuencia; la fase aguda hipertensiva de la nefritis se desvanece; si hubo accidente de eclampsia, pasa, se presenta la poliuria salvadora, desaparecen los signos oculares, las parestesias, el color de la piel se normaliza, la urea en la sangre se hace normal y todo parece restaurado, pero... queda una albuminuria, que no se acompaña de ningún otro fenómeno. Esta albuminuria en el futuro experimenta alternativas

de intensidad, pero persiste, y a la larga se van haciendo la hipertensión y sus consecuencias cardíacas, la dismución progresiva de la función renal, etc., hasta llegar al período de esclerosis; esta evolución indeleble se hace en ocasiones más deprisa y otras veces más lentamente, algunas veces con brotes agudos, como nuevas nefritis agudas intercaladas; otras, como una evolución continua. Aquí, cuando todo se hace sin hipertensión ni signos de los correspondientes al síndrome isquémico-maligno, no es lógico que pensemos que la isquemia es la causa de la persistencia.

Para el primer grupo de casos, menos frecuentes, aquellos en los que el cuadro isquémico-maligno ha persistido se puede discutir si lo primario es el angioespasmo, según la tesis de VOLHARD. A uno le cuesta trabajo admitir que un choque alérgico determine un angioespasmo que perdure días; no es imposible, pero es solamente un supuesto que no satisface y que no está demostrado. Nosotros hemos pensado que la razón del cuadro isquémico estaría en el aumento de tensión del parénquima renal dentro de su cápsula de distensibilidad limitada, verdadero glaucoma renal que ocasiona la compresión del parénquima, y así repite el mecanismo experimental con que hemos obtenido cuadros de nefritis en las ratas. La nefritis, según este concepto nuestro, sería en primer término una afección inflamatoria, intersticial, exudativa, del riñón, con aumento de tensión intracapsular que determina la isquemia; esta isquemia, acarreando la sobreproducción de hipertensina, da lugar al vasoespasmo renal y extrarenal, hipertensión, etc. Cuando el edema intrarrenal se atenúa, el cuadro isquémico cede y pasa la fase aguda, cuando dicho edema persiste, tenemos la evolución subaguda o subcrónica, hipertensiva, maligna. Ultimamente PETERS⁸ también supone que el edema intracapsular es un factor decisivo en la evolución de las nefritis. Este concepto se resuelve para nosotros en una actitud terapéutica; cuando una nefritis persiste con hipertensión desde su comienzo agudo más de un mes, aconsejamos la decapsulación. En varios casos en que la hemos hecho realizar, hemos podido comprobar directamente la tensión, con la cual el riñón hace hernia a través de la incisión en la cápsula.

Pero para el otro grupo, más numeroso, de casos en los que la evolución a la cronicidad no se hace con hipertensión ni signos de insuficiencia, sino solamente con albuminuria, la evolución a la cronicidad no puede tener la misma explicación. Nosotros estimamos que solamente se puede aclarar, según otras vías, a las que hemos llegado por el estudio de la insuficiencia renal que aparece en los diabéticos en la forma del llamado síndrome de Kimmelstiel-Wilson. En este proceso acerca del cual ha hecho una revisión en nuestra clínica ORTIZ DE LANDAZURI⁴, se origina una esclerosis intraglomerular e intercapilar, por el depósito allí de una sustancia extraña (v. los estudios histológicos de FAHR⁵, etc.).

Este depósito es la base sobre la cual se hace la esclerosis que ya evoluciona, una vez constituida, malignamente con edemas, uremia verdadera, hipertensión, cuadro maligno-isquémico, etc. Esto nos ha hecho pensar si no sería similar el mecanismo de evolución crónica de las nefritis persistentes. Efectivamente, desde el punto de vista histológico, en algunos casos en los que se hizo decapsulación y estudio biopsico hemos visto un depósito similar entre las asas capilares.

Hagamos unas reflexiones sobre el mecanismo de la albuminuria, por un lado, y acerca de la reacción esclerosa sobre depósitos proteicos extravasculares, de otro.

La albúmina que eliminan los nefríticos por la orina es evidente que ha sido filtrada por el glomérulo; acerca de esto, en el momento actual no tenemos duda; no se niega que la lesión tubular pudiera acarrear a través de la citolisis de los epitelios una pequeña pérdida de albúmina por la orina, pero siempre se trataría de una cosa muy limitada, la tesis de albuminuria "tubulógena" de STRAUSS no es, pues, aceptable. Para que la albúmina salga de la sangre hace falta que la permeabilidad del glomérulo haya aumentado desde la normal hasta el tamaño de las albúminas del plasma. El aumento de permeabilidad de los vasos no se puede explicar por la isquemia; en las hipertensiones experimentales por isquemia nosotros ni otros autores han visto habitualmente albuminuria; la permeabilización de los vasos acompaña a la exudación intersticial en todos los procesos inflamatorios de órganos. Aquí se ve, una vez más, nuestra actual tesis: una cosa es que las nefritis se acompañen de isquemia que modula la evolución clínica de la enfermedad, y otra es que la isquemia sea la causa del proceso renal.

Ahora bien, filtrarse por el glomérulo quiere decir que la albúmina de la sangre ha salido por los capilares glomerulares, que pasa a la atmósfera conjuntiva entre las asas, dentro de la cápsula del glomérulo y que de allí sale a través del epitelio propio de la cápsula de Bowmann, que por sus caracteres parece un epitelio inerte, a la luz de la misma; después pasará a los tubos, donde posiblemente es reabsorbida en parte, y el resto es lo que sale por la orina. Que una parte de la albúmina filtrada por el glomérulo es reabsorbida en el tubo me parece seguro. Nosotros hemos hecho en la clínica en estos últimos años en una serie de nefríticos la determinación diaria de las albúminas de la orina y al tiempo de la creatinina, para seguir la eliminación absoluta de ambas sustancias. Si la albúmina pasa por el glomérulo porque éste se ha hecho permeable para moléculas de ese grosor, no hay por qué pensar que solamente una parte se filtre, sino que debe pasar cuantitativamente, como lo hacen desde la glucosa hasta los sulfatos y la creatinina; por consiguiente, la cantidad de albúmina que tendría que salir por la orina sería enorme, como jamás la vemos; si solamen-

te pasara una cierta proporción, habría que pensar que la que filtra es una proteína de menor grosor, grosor límite molecular, pero en este caso se comportaría como sustancia sin dintel igual que la insulina, y aproximadamente la creatinina, y nos mediría el filtrado glomerular. Pues bien, no hay paralelismo entre la creatinuria y la proteinuria totales.

Es, pues, evidente que una parte de la albúmina filtrada en el glomérulo es reabsorbida en el tubo. Las imágenes histológicas de "nefrrosis" que aparecen en los riñones nefríticos y que han sido tenidas como imágenes degenerativas de los epitelios, no lo son, a mi juicio. Son imágenes de reabsorción, lo mismo que lo son los depósitos de lípidos que anteriormente habían sido también considerados como "degeneración lipoides o grasa". El frecuente paralelismo de la turbidez del epitelio tubular y la aparición de grasa, o mejor, lipoides, ha sido ya explicado por nosotros en un anterior trabajo del siguiente modo: la colesterina y sus ésteres y las restantes fracciones lipoides no salen del plasma con el filtrado glomerular a pesar de que su tamaño molecular debería permitirlo, porque están en el plasma en una unión físico-química con las proteínas, y al no filtrar éstas no pasan aquéllas; cuando por estar en exceso en la sangre o por alterarse su estado físico o por filtrar las proteínas, como ocurre en las nefritis, los lípidos pasan el glomérulo, aparecen las imágenes tubulares que corresponden a la reabsorción tubular. En las nefritis, aspectos como los de la figura 1 corresponden, sin duda, a nuestro juicio, a la reabsorción de proteínas en los tubos renales; no son imágenes de lesión, sino de función activa, y el concepto del "componente nefrótico" (*nephrotische Einschlag*, de VOLHARD y FAHR) en las nefritis no me parece aceptable. No creo que sean propiamente lesiones tubulares, nefrosis, sino los casos de evidente lesión degenerativa destructiva, necrobirosis en sus diferentes grados de la intensidad; las imágenes de degeneración proteica o tumefacción turbia o lipoides, desmezclamiento gular, etc., a mi juicio, son imágenes funcionales, fases de la actividad reabsortiva de los tubos, y no lesiones. LAMBERT¹², en una serie de interesantes investigaciones sobre la que llama "atrocitosis de los proteídos", exhibe imágenes renales correspondientes a la reabsorción de proteínas superponibles, a mi juicio, a las que se hallan en las llamadas "nefrosis".

El paso de las proteínas desde la luz vascular a la atmósfera conjuntiva del glomérulo, antes de salir a la luz de la cápsula de Bowmann, ¿deberá tener consecuencias? Nos encontrariamos en el caso mismo de la llamada por ROESSLE inflamación serosa; según el concepto de ROESSLE, la salida de plasma albuminoso a los tejidos puede acarrear sucesivamente los fenómenos de histolisis y citolisis, y después la formación de colágena, cuyo proceso de colagenización en el seno del depósito albuminoso ha sido demostra-

do en los trabajos de NAGEOTTE y otros (ROUDET, etc.). Pero, seguramente que lo patológico no es que pasen proteínas a los tejidos, en la exudación serosa, pues es natural asumir que éstas existen siempre en el plasma tisular extracelular, que constantemente las baña y es el vehículo de sus cambios nutritivos. Lo patológico es seguramente el "estasis" de dicho plasma, que no puede explicarse sino por la coagulación; el estado físico-químico de las proteínas exudadas seguramente facilita su coagulación.

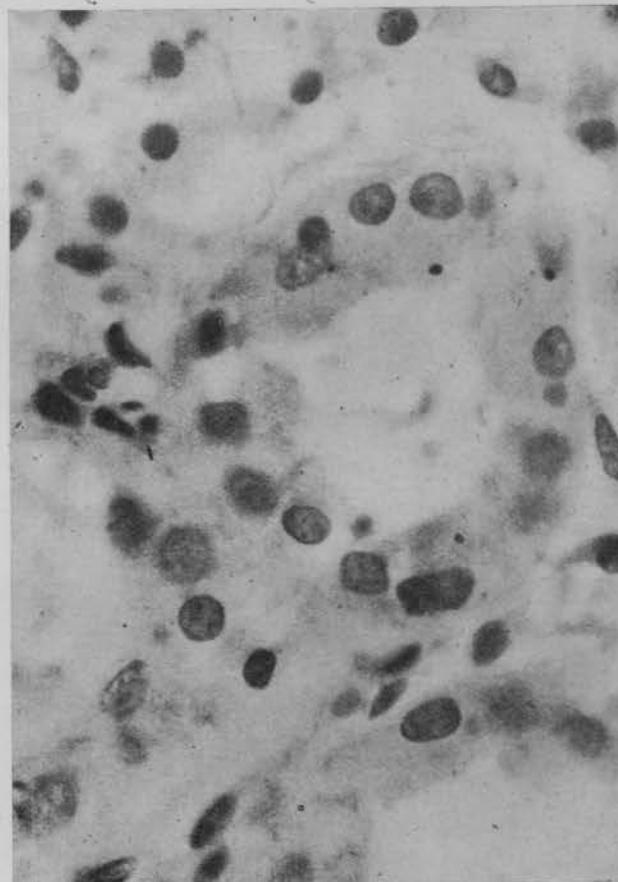


Fig. 1. Tumefacción turbia del epitelio (aum. X 900).

Es verosímil que en los diferentes estados de plasmodiálisis (como, v. gr., la del choque traumático), en los que el plasma pasa a los tejidos, pero no origina ninguna reacción esclerosa, pudiéndose hacer la reabsorción total sin dejar residuo, no pase a los tejidos el fibrinógeno, que sí pasa en la inflamación serosa (inflamación fibrinosa oligocelular), siendo la coagulación del exudado la que permite el desarrollo ulterior de la colágena y, por consiguiente, de la esclerosis.

El destino ulterior de un glomérulo que filtra albúmina y se deja empapar por ésta su atmósfera conjuntiva, dependerá en vista de lo anterior, de la estabilidad de las proteínas filtradas, de su mayor o menor tendencia a la coagulación. Así la existencia de variable proporción de globulinas con respecto a las albúminas indicará una mayor o menor coagulabilidad o persistencia del depósito y, por consiguiente,

una mayor o menor tendencia paralela a la esclerosis. Es verosímil que en los casos en que la proporción de globulinas en el filtrado del glomérulo sea mayor pase también con ellas el fibrinógeno.

Nosotros hemos querido ver hasta qué punto la proporción de albúminas globulinas en la orina de los nefríticos tendría relación con el pronóstico. La experiencia que existe es en general poco sistemática. SENATOR ya señaló la mayor proporción de globulinas en la orina de la amilosis, que posteriormente ha sido utilizada

benignas, en cambio, las proteínas eliminadas eran dominante y casi exclusivamente albúminas; en el mismo enfermo, cuando la evolución se hace en el sentido de agravación, el cociente va progresivamente disminuyendo, es decir, las globulinas toman una proporción mayor.

Las conclusiones obtenidas son similares a las de BLACKMAN y colaboradores, siendo lo más interesante que estos autores hayan podido establecer una relación entre la proporción de globulina en la orina y el depósito de la sustancia hialina en el glomérulo.

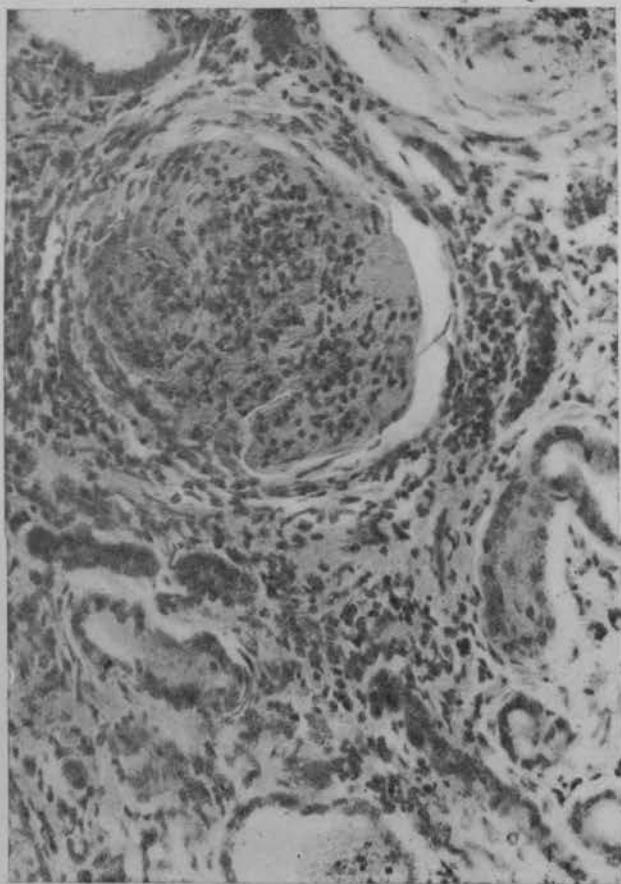


Fig. 2.—Esclerosis intercapilar (aum. × 200).

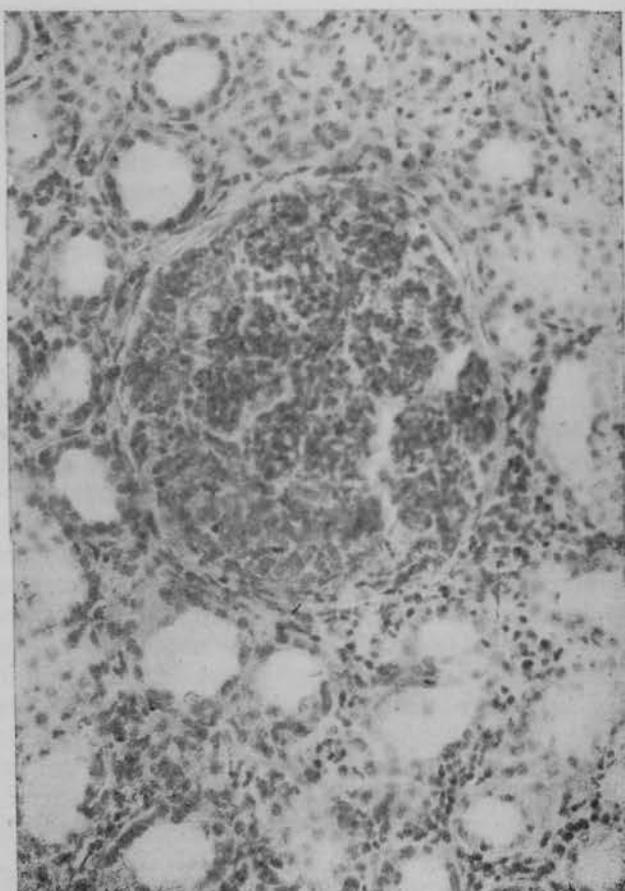


Fig. 3.—Semiluna (esclerosis extraglomerular) (aum. × 200).

en la clínica en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, existen algunas investigaciones aparte de las clásicas sobre este problema, como las de V. SLYKE y colaboradores¹³, KOLLERT y STARLINGER¹⁴, BING¹⁵ y BLACKMAN, GOODWIN y BUELL¹⁶; estas últimas demostrativas de cómo, en efecto, la proporción de globulinas es mayor en las orinas de los casos más graves. En nuestra clínica, por mi consejo, RODA y FERNÁNDEZ-PÉREZ han realizado un estudio amplio de las variaciones de la proporción albúmina-globulina en las orinas de nuestros nefríticos, en alguno de los cuales se pudo hacer después autopsia. Sus conclusiones, que son publicadas en otro trabajo, me parecen sumamente interesantes. En todos los casos de evolución maligna se advirtió un predominio de globulinas entre las proteínas urinarias; en las albuminurias más

En el estudio histológico de riñones de enfermos nefríticos crónicos, nosotros hemos hallado muchas veces aspectos que recuerdan a los del síndrome de Kimmelstiel-Wilson, es decir, depósitos intercapilares de una sustancia hialina que no da las reacciones de la sustancia amiloide, y que es acidófila, como se ve en la figura 2. Estas imágenes han sido consideradas por nosotros como proteínas coaguladas, de las que han pasado por los capilares, explicándose así su disposición genuinamente intercapilar, llegando a la pared misma de los capilares del glomérulo.

Estos aspectos son completamente distintos de los que han sido descritos como semilunas (véase fig. 3), en los cuales evidentemente se trata en primer término de una exudación fibrinosa en la cavidad de la cápsula de Bowmann,

que posteriormente se organiza, hallándose allí epitelios, algunos leucocitos y células conjuntivas, así como ulteriormente fibras. Estas formaciones semilunares se ven en las formas más rápidamente malignas de las nefritis y en la hipertonía maligna, o sea, en los procesos que clínicamente cursan con el síndrome isquémico-maligno hipertensivo. Nos parece lo más probable que tales lesiones que experimentalmente hemos podido reproducir por la perinefritis del riñón opuesto sean la consecuencia de la necrosis de las arteriolas por la isquemia, que determinaría la exudación fibrinosa, que se organiza y evoluciona hacia la esclerosis con mayor facilidad por coincidir la anoxia que, como se sabe, es un factor favoreciente del rápido desarrollo del tejido conjuntivo.

En cambio, las formaciones intercapilares generalmente se ven en nefritis que han llevado una evolución más lenta, pudiendo cursar durante una época larga de su evolución simplemente con albuminuria. Es el mismo proceso del Kimmelstiel-Wilson, que nosotros no consideramos atributo de la nefropatía diabética, sino que tenemos como el mecanismo más frecuente de cronicidad progresiva de la nefritis.

En los mencionados estudios de BLACKMAN y colaboradores¹⁰ que hemos conocido posteriormente, estos autores señalan la existencia de dos tipos de sustancias de depósito en las nefritis crónicas; de una parte, la hialina, que puede estar en forma de semilunas o en depósito intercapilar, y de otra, una sustancia que se diferencia de la anterior por sus caracteres (mayor lisura y homogeneidad, muy refringente, tingible por la eosina) cuya naturaleza no es conocida, pudiéndose presumir que no es fibrina, y que gráficamente ellos califican como "suero coagulado y espesado". Nosotros no habíamos hecho esa diferencia, que parece certera; pero coinciden nuestras observaciones con las suyas en cuanto a la disposición histológica de esos depósitos.

En conclusión, nosotros pensamos que la cronicidad de las nefritis hematógenas puede estar originada por uno de estos dos mecanismos:

a) *La persistencia de la isquemia.*

El mecanismo aquí sería sucesivamente este: el proceso inflamatorio originaría el edema renal, el cual produce a su vez una sobreformación de hipertensina que crea el síndrome isquémico-maligno, o sea, la hipertensión con palidez, alteraciones oculares, fenómenos eclámpicos, insuficiencia renal y oliguria. Si el edema pasa antes de que se hayan establecido lesiones definitivas, el síndrome isquémico revierte y asistimos a la "crisis" de la nefritis aguda (normalización de la función renal, de la tensión arterial y desaparición de los fenómenos generales). Pero si persiste, se producen lesiones de arteriolonecrosis, las semilunas extraglomerulares, y siendo ya definitivas e irreversibles estas

lesiones, que anulan definitivamente los glomérulos, se aboca a la cronicidad hipertensiva con evolución rápida (subaguda), o menos rápida, pero continuada (evolución subcrónica). Desde el punto de vista clínico, este tipo de evolución se caracteriza por la no reversión total del cuadro isquémico; aunque la función renal mejore, persiste la hipertensión, y sus manifestaciones generales, y a veces la función renal se sigue demostrando comprometida por el aumento de urea en la sangre o por el resultado de las pruebas funcionales. En el recuento en cámara de los sedimentos se aprecia sobre todo el aumento de hematíes.

Para evitar la cronicidad, en tales casos no contamos con otros medios que el reposo, calor, vasodilatadores, el suministro suficiente de agua para mantener las orinas diluidas y el tratamiento antiinfeccioso (penicilina, sulfamidas). Cuando existan focos activos, deben asimismo ser eliminados. Cuando se vea después de tres-cuatro semanas persistir los fenómenos hipertensivos, se planteará la decapsulación, no para aumentar la diuresis, sino para descomprimir el riñón, asociada a la enervación renal. En algún caso, con la intervención, hemos obtenido resultados brillantes. FABRE y BRUX¹⁷ consideran indispensable la intervención en las "nefritis subagudas".

b) *La coagulación intercapilar (intraglomerular) de la albúmina.*

Este es, a mi juicio, el caso de las nefritis que, pasado el momento agudo, quedan solamente con albuminuria, que puede desaparecer hasta indicios a temporadas, para aumentarse en ocasiones. A veces su evolución a la esclerosis se hace muy lentamente.

Cuál sea la lesión que condiciona la permeabilidad del glomérulo para la albúmina es una cosa no averiguada, pero es evidente que en esas nefritis que persisten en la forma de que ahora tratamos lo que persiste es la hiperpermeabilidad del glomérulo. Por eso evolucionan sin hipertensión, con sólo albuminuria, con buena función renal, y son compatibles con un estado clínico aparentemente normal; precisamente esta es la causa de que muchos de tales casos se hayan dado como curados después de la fase aguda, y sólo algún tiempo más tarde, por un examen de orina o por presentarse edemas, se descubre que la nefritis persistía. La hiperpermeabilidad del glomérulo para la albúmina es el todo en estos casos; los aspectos de los tubos al examen histológico, que han creado la falsa concepción de las nefrosis, son, como anteriormente hemos dicho, imágenes de reabsorción de la albúmina que atravesó el glomérulo, y el aspecto lipoide tiene un similar mecanismo. En este sentido nosotros aceptamos el antiguo concepto de LOHLEIN de las "nefritis mínimas con permeabilización" como base del cuadro clínico de las nefrosis.

El tiempo de evolución depende de la producción o no de un depósito proteico en el glomérulo intercapilar. El que la albúmina se coagule o se transforme en esa sustancia que se deposita depende de numerosas condiciones, pero, sin duda, ante todo de la concentración a la cual salen las proteínas, de la proporción de globulinas y quizás también de la reacción del medio, siendo más fácil la precipitación cuando la orina sea más concentrada y más ácida y cuando contenga más globulinas. Siendo la proporción de globulinas dependiente solamente de la mayor permeabilización del glomérulo, se comprende de que sean los casos más leves aquellos en los que dicha permeabilización sea menor y las proteínas urinarias, por consiguiente, sean sobre todo albúmina. Y así se explica el valor pronóstico de las determinaciones del cociente albúmina-globulinas en la orina que se advierte en los estudios de RODA y FERNÁNDEZ-PÉREZ hechos en nuestra clínica.

Una vez el depósito hecho, la evolución a la esclerosis es su consecuencia. Contra este mecanismo de cronicidad nosotros no podemos hacer sino mantener las orinas alcalinas y diluidas. En el futuro, la única solución presumible sería obtener un modo de disminuir esta permeabilidad aumentada del glomérulo. Para nosotros, la significación de la albuminuria es doble; si de una parte nos indica que la lesión renal no ha curado, y así es un síntoma de la lesión renal, de otro es a la larga la razón de la progresividad de la nefropatía, y desde este punto de vista es la vía por la cual se camina hacia la esclerosis. Sería éste un caso en que si pudieramos suprimir el síntoma suprimiríamos la persistencia de la enfermedad.

A estos dos mecanismos de cronicidad habría posiblemente que añadir otro; algunas veces sorprendemos en enfermos renales que parecen hematógenos lesiones similares a las que hemos hallado en las nefritis ascendentes¹⁸; la reacción intersticial y la invasión secundaria de los glomérulos desde fuera. Es la "nefritis intersticial" en el sentido estricto, que acompaña a la nefritis; pero todavía falta dilucidar hasta qué extremo se trata de nefritis radicalmente distintas, especiales, o en qué cuantía el componente intersticial juega un papel en toda nefritis.

RESUMEN.

Se hace una revisión del mecanismo de cronicidad de las nefritis, aceptándose que en unos casos es la consecuencia de la isquemia persistente que se determina por el edema renal, el cual, a su vez, origina la sobreproducción de hipertensina, cerrando así un círculo vicioso de malignidad; en otros casos la esclerosis es la consecuencia del depósito intercapilar, que parece ser la propia albúmina filtrada que se deposita en virtud de los factores que se analizan, principalmente por su elevada proporción en globulinas. Los primeros son aquellos casos de

evolución ininterrumpida hipertensiva (nefritis subagudas y subcrónicas, hipertonia maligna); los segundos son los más habituales, en los que se llega a la fase maligna a través de un tiempo prolongado de albuminuria simple. Estas albuminurias son la expresión de una hiperpermeabilización del glomérulo, que es el residuo de las nefritis agudas que no curan. De primera intención la hiperpermeabilización no ocasiona sino albuminuria, y en el examen histológico crea los cuadros falsamente tenidos como degenerativos (nephrosis) que, según el autor, no son sino la expresión histológica de un estado funcional: la reabsorción en los tubos de una parte de la albúmina filtrada en el glomérulo. Se hacen consideraciones terapéuticas, y se hace resaltar el valor pronóstico que tiene el estudio de la proporción albúmina-globulinas en las proteínas urinarias, toda vez que el aumento de globulinas favorece la precipitación intercapilar que es el mecanismo de la esclerosis.

BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Clínica Médica. T. II, 1936.
2. KOLLERT.—Grundlagen der ätiologischen Behandlung der Nierenentzündung ed. Deuticke, Leipzig v. Wien, 1929.
3. CASTRO-MENDOZA, JIMÉNEZ DÍAZ, MORALES, VIVANCO y CALVO.—Rev. Clin. Esp., 20, 396, 1946.
4. ORTIZ DE LANDAZURI.—Rev. Clin. Esp., 12, 69, 1944.
5. FAHR.—Virchow's Arch., 309, 16, 1942.
6. SMITH.—Physiology of the kidney. Oxford. Univ. Press., 1938.
7. VOLHARD.—Handb. inn. Med.: BERGMANN y STAHELIN, 1, 6, 1931.
8. PETERS.—Ann. Int. Med., 23, 221, 1945.
9. JIMÉNEZ DÍAZ.—Conferencias sobre problemas de la patología interna. Madrid, 1944.
10. BARREDA, JIMÉNEZ DÍAZ y MORALES.—Rev. Clin. Esp., 19, 310, 1945.
11. WILSON y BYRON.—Quart. J. Med., 10, 65, 1941.
12. LAMBERT.—Arch. Biol. Belgique, 47, 125, 1936.
13. HILLER, MCINTOSH y V. SLYKE.—J. Clin. Invest., 4, 235, 1927.
14. KOLLERT y STARLINGER.—Zeit. f. klin. Med., 104, 44, 1926.
15. BING.—Suppl. al Act. Med. Scand., 76, 1936.
16. BLACKMAN, GOODWIN y BUELL.—Bull. J. Hop. Hosp., 49, 397, 1941.
17. FABRE y BRUX.—Le traitement chirurgical des néphrites chroniques. Paris, 1943.
18. JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 26, 315, 1947.

SUMMARY

The chronic mechanism of nephritis is revised and it is admitted that in some cases it is due to persistent ischaemia determined by renal oedema, which in turn gives rise to an increased production of hypertensin, thus closing a vicious malignant circle; in other cases the sclerosis is due to the inter-capillary deposit of what seems to be filtered albumin that is deposited owing to the factors that are analyzed, mainly a high production of globulins. The first are those cases of uninterrupted hypertension (subacute and subchronic nephritis, malignant hypertony); the second are the most common, in which the malignant stage is reached through a long interval of simple albuminuria. These albuminurias follow an increased permeability of the glomeruli, the outcome of non-cured acute nephritis. Increased permeability produces albuminuria only at the beginning, and the histological examination reveals pictures that are erro-

neously considered to be degenerative (nephrosis); according to the author it is only the histological reflection of a functional condition: the absorption in the tubuli of a portion of albumins filtered in the glomeruli. Therapeutics are considered and the value of the study of the albumin/globulin ratio in urinary proteins is stressed for prognosis, although the increase of globulins favours the inter-capillary deposit which is the mechanism of sclerosis.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Mechanismus der Chronizität der Nierenentzündungen wurde revidiert. Man nimmt an, dass er in einigen Fällen Folge der anhaltenden Ischaemie, die durch das Nierenödem hervorgerufen wird, ist. Das Ödem verursacht gleichzeitig eine Überproduktion des Hypertensins, womit der Circulus vitiosus der Malignität geschlossen wird. In anderen Fällen ist die Sklerose die Folge der intercapillären Speicherung des eigenen filtrierten Albumins; diese Speicherung erfolgt hauptsächlich infolge einer erhöhten Globulinproduktion, aber auch noch durch andere Faktoren, die hier analysiert werden. Bei den ersten Fällen handelt es sich um eine ununterbrochene Entwicklung des Hochdruckes (subakute und subchronische Nephritis, maligne Hypertonie). Die zweite Gruppe, die umfangreicher ist, erreicht die maligne Phase erst nach einer lange Periode mit einfacher Albuminurie. Diese Albuminurien sind der Ausdruck einer zu grossen Permeabilisierung der Glomerulus als Folge der akuten, nicht ausgehellten Nephritis. Diese zu grosse Permeabilisierung ruft zunächst eine Albuminurie hervor; die histologische Untersuchung zeigt Bilder, die fälschlicherweise als degenerative Prozesse ausgelegt werden (Nephrosen), die aber nach Ansicht des Verfassers nur der histologischen Ausdruck eines funktionellen Zustandes sind, nämlich der Rückabsorbierung der im Glomerulus filtrierten Albumins in den Tubuli. Therapeutische Betrachtungen werden angeschlossen. Außerdem weist man auf den grossen prognostischen Wert des Albumina-Globulin Quotienten der Urinproteine hin, insbesondere deshalb, weil die Zunahme der Globuline die intercapillare Ablagerung, d. h. den Mechanismus der Sklerose begünstigt.

RÉSUMÉ

On fait une révision de la chronicité des néphrites; on accepte que dans quelques cas elle est la conséquence de l'ischémie persistante qui se détermine par l'oèdème rénal, lequel à son tour provoque la surproduction de l'hypertensine, fermant de la sorte un cercle vicieux de malignité. Dans d'autres cas la sclérose est la conséquence du dépôt intercapillaire qui semble être l'albumine elle même filtrée qui se dépose à cause des facteurs que l'on analyse, surtout à

cause d'une très grande production de globulines. Les premiers sont ces cas d'évolution ininterrompue hypertensive (néphrites subaigües et subchroniques, hypertension maline); les seconds sont les plus fréquents qui arrivent à la phase maline à travers un temps prolongé d'albuminurie simple. Ces albuminuries sont l'expression d'une hyper-perméabilisation du glomérul-résidu des néphrites aigües sans guérison. Du premier coup, l'hyper-perméabilisation provoque uniquement de l'albuminurie et dans l'examen histologique elle crée les cadres erronément considérés comme dégénératifs (nephrose) qui, selon l'auteur, ne sont d'autre que l'expression histologique d'un état fonctionnel; la réabsorption dans les tubes d'une partie de l'albumine filtrée dans le glomérule. On fait des considérations thérapeutiques et on fait remarquer la valeur pronostique de l'étude de la proportion albumines/globulines dans les protéines urinaires, toute fois que l'augmentation de globuline favorise la précipitation intercapillaire qui est le mécanisme de la sclérose.

TRATAMIENTO DE LOS REUMATISMOS INFECCIOSOS TORPIDOS CON ROJO CONGO

C. JIMÉNEZ DÍAZ, E. LÓPEZ GARCÍA
y D. CENTENERA

Clinica Médica del Hospital General y de la Facultad de Medicina.

En el tratamiento de los reumatismos infecciosos crónicos los medios con que contamos tienen, evidentemente, una muy reducida eficacia; la proteinoterapia, en sus diferentes formas, no ha producido otra cosa que mejorías pasajeras en casos no muy extensos, cuando la afectación articular es de poca fecha, y solamente en limitadas ocasiones; los tratamientos con vacunas reiteradamente hechas en nuestros Servicios con estreptococos hemolíticos, o estafilococos según el método de CROWE¹, o con tipos especiales de gérmenes (A, B, 13), o filtrados, no han sido tampoco útiles². Autovacunoterapias con gérmenes cultivados de los focos del enfermo han sido tan ineficaces, que hace mucho tiempo no hemos vuelto a emplearlas.

Siendo su eficacia relativa, sin embargo es para nosotros evidente que de todos los tratamientos preconizados hasta la fecha es el de sales de oro el único que produce evidentes mejorías; tiene algunos inconvenientes, de los cuales el principal es la acción tóxica que limita la intensidad del tratamiento; ello mismo hace que los tratamientos no puedan ser repetidos con la frecuencia que sería deseable para obtener un beneficio más seguro.

En los últimos años la anti-lewisita británica