

- HERSCHFUSS, J. A., LEVINSON, L. y SEGAL, M. S.—Bull New England Center, 12, 139, 1950.
- HESS, W. C., KYLE, L. H. y DOOLAN, P. D.—Ibid. 418, 1951.
- HETZEL, B. S. y HINE, D. C.—Lancet, 2, 94, 1931.
- HIGUERA ROJAS, J. y GÁLVEZ MONTES, J.—Rev. Clin Esp., 38, 1, 1950.
- HILLS, A. G., FORSHAM, P. H. y FINCH, C. A.—Blood, 3, 755, 1948.
- HYDEN, H.—Acta Physiol. Scand., 6 Suppl., 17, 1943.
- HOCHBERG, I. y H. HYDEN.—The Cytochemical Correlate of Motor Nerve Cell in Spastic Paralysis. Acta Physiol. Scand., Suplemento 60, 1949.
- INGBAR, S. H., OTTO, J. F. y KASS, E. H.—Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 77, 20, 1951.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 28, 231, 1948; 37, 410, 1950.
- JIMÉNEZ DÍAZ, PERIANES, MERCHANT, LAHOZ, BARRANTES y LAHOZ.—Rev. Clin. Esp., 38, 122, 1950.
- JAWETZ, E. y HOOK, E.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 70, 60, 1949.
- KASS, E. H., INGBAR, S. H. y FINLAND, M.—Ibid., 73, 669, 1950.
- KINSELL, L. W., LI, C. J., MARGEN, S., MICHAELS, C. D. y HERRIES, R. N.—Proceedings of the First A. C. T. H. Conference, Filadelfia.
- KELLER.—Arch. exp. Path., 183, 509, 1936; Bioch. Z., 278, 447, 1936; Arch. Verdg. Krkh., 60, 276, 1936.
- KELGREN, J. H.—Lancet, 2, 1103, 1949.
- LAPIN, L. y STARKEY, H.—Canad. Med. Ass. J., 60, 371, 1949.
- LINAZASORO, J. M.—Rev. Clin. Esp., 33, 383, 1949.
- LUFT, R., SJÖGREN, B. y LI, C. H.—Acta Endocrinol., 5, 327, 1950.
- LEVIN, M. H., BECK, W. S., ADAMS, W. S. y GOLDMAN, R.—J. Clin. Inv., 29, 830, 1950.
- MCCLAN, D. y HALE, C. W.—Bioch. J., 35, 179, 1941.
- MARTÍNEZ, J. B. y SEGOVIA DE ARANA, J. M.—Rev. Clin. Esp., 37, 149, 1950.
- MOSCHOWITZ, E.—Arch. int. Med., 36, 89, 1925.
- MASSALL, B. F.—Med. Clin. North America, 34, 1419, 1950.
- PAULING, L. y CAMPBELL, D. H.—J. Exp. Med., 76, 211, 1942.
- PISCIOTTA, A. V., GILBERTI, J. J., GREENWALT, T. J. y ENGSTROM, W. W.—Am. J. Clin. Path., 21, 1139, 1951.
- PIKE, R. M.—Science, 105, 391, 1947.
- PITTALUGA, G.—Las enfermedades del sistema reticuloendotelial. Espasa-Calpe, Madrid, 1934.
- RACKEMANN, F. M.—Arch. Int. Med., 87, 598, 1951.
- ROF CARBALLO, J.—Libro de Actas de las Jornadas Médicas Gallegas, pág. 474, 1929; Arch. Card. y Hemat., 10, 1, 1929; Folia Haematologica, 43, 273, 1931; Folia Haematologica, 46, 420, 1932; Folia Haematologica, 46, 299, 1932; Trabajos, 2, 37, 1933; Ibys, enero 1950; Boletín del Colegio de Médicos, Madrid, oct. 1950.
- ROF CARBALLO, J. y LÓPEZ GARCÍA, E.—Rev. Clin. Esp., 22, 33, 1946.
- ROF CARBALLO, J.—Función de los ácidos grasos no saturados en el organismo. Espasa-Calpe, Madrid, 1933. El hombre a prueba. Paz Montalvo, Madrid, 1950.
- ROF CARBALLO, J.—Cirrosis hiperproteínica. En el libro homenaje al Dr. HERNÁNDEZ. Disgamma-globulinemias, miocardosis y ACTH. En prensa en Rev. Esp. de Cardiología.
- ROMLVINK, L. J. M.—Acta Med. Scand., 134, 284, 1949.
- ROSENTHAL, M. C., SPAET, T. H., GOLDENBERG, H. y DAMESHEK, W.—Lancet, 1, 1135, 1952.
- SÁNCHEZ LUCAS.—Rev. de Información Terapéutica, 26, 291, 1951.
- SALVENSEN, H.—Acta Med. Scand., 65, 152, 1926; 72, 112, 1929.
- SAYERS, G.—Physiol. Rev., 30, 241, 1950.
- SHUMAN, C. R.—Amer. J. Med. Sci., 220, 665, 1950.
- SELYE, H.—Textbook of Endocrinology. Acta Endocrinologica. Université de Montreal, 1948. The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Montreal, 1950.
- SNAPPER, J. A. M. A., 133, 157, 1947.
- SPRAGUE, R. G., POWER, M. H., MASON, H. L., ALBERT, A., MATHIESON, R., HENCH, Ph. S., KENDALL, E. C., SLOCUMB, Ch. H. y POLLEY, H. F.—Arch. Int. Med., 85, 199, 1950.
- SWYER, G. I. M.—Biochem. J., 42, 32.
- THORELL, B.—Studies on the formation of cellular substances during blood cell production. Suplemento 200 Act. Med. Scand., 1947.
- THORN, G. W., BAYLES, T. B., MASSELL, B. F., FORSHMAN, P. H., HILL, S. R., SMITH, S. y WARREN.—New England J. Med., 241, 279, 1949.
- TORN, G. W., FORSHMAN, P. H., PRUNTY, F. T. H. y HILLS, A. G.—J. A. M. A., 137, 1003, 1948.
- WISLOCKE, G., BUNTING, H. y DEMPSEY.—Am. J. Anat., 81, 1, 1947.
- WUHRMANN, F. y WUNDERLY, Ch.—Las proteínas sanguíneas en el hombre. Edit. Científico Médica. Madrid, 1949.

ORIGINALES

ALTERACIONES MORFOLOGICAS EN LA DEPLECION SALINA EXPERIMENTAL

J. P. CASADO, F. ESCOBAR DEL REY y E. ORTIZ DE LANDAZURI.

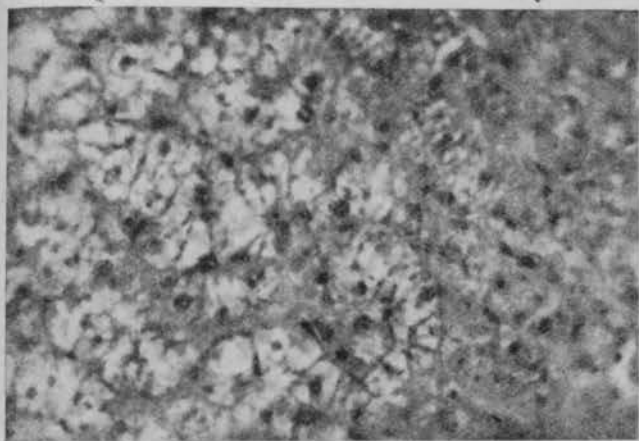
Clinica Universitaria de Patología General. Instituto de Medicina Experimental del C. S. I. C., Sección de Granada.

El intercambio del medio interno supone un equilibrio dinámico¹, cuya regulación es indispensable para que se puedan realizar las actividades de los mecanismos vitales². De este modo en las estructuras orgánicas, cuando se perturban las constantes electrolíticas, tienen lugar hondos trastornos, que se reflejan incluso en sus disposiciones histológicas. Estas alteraciones tisulares no se realizan de un modo uniforme, sino que llevan un curso que, además de ser más o menos progresivo, es diferente en los distintos órganos. Existen estructuras, como la corteza renal, que parece tener una cierta autonomía, tal como se ha estudiado en el "shock Kidney"³, y en donde por intermedio de especiales características circulatorias, tales como el "Oxford Shunt"⁴ y las "Arcuata Sponge"⁵, se constituye el síndrome tan discutido de la baja nefrona⁶. Las causas de estas perturbaciones son muy variadas. El shock repre-

sentaría la expresión clínica más específica de ellas y en donde a las alteraciones circulatorias se agregan cambios en el dinamismo celular, con trastornos en los líquido intra y extracelulares^{7, 8 y 9} y modificaciones estructurales que EPPINGER ya estudió en su concepto de la inflamación serosa de ROSSLE¹⁰.

Existiría en el shock una disparidad del flujo renal en comparación con la actividad cardíaca. Al disminuirse ésta aumentarían las resistencias periféricas, produciéndose dilatación de las arteriolas aferentes glomerulares y vasoconstricción de las eferentes, con lo que la fracción de filtración aumenta¹¹. Mientras la presión arterial máxima no desciende de 90 mm. de Hg., SELKURT, HALL y SPENCER¹² demostraron que el aclaramiento creatínico y de PAH se mantenía normal. Cuando el shock es más profundo se produciría la isquemia cortical renal, que llevaría una evolución centripeta, de tal modo que en los estadios más avanzados sólo quedarían activos los glomérulos yuxtamedulares¹³ en el fenómeno de OLIVER y cols.¹⁴, denominado "isquemuria episódica". Las alteraciones histopatológicas que se producen como consecuencia del shock están en la actualidad en plena revisión, tal como acontece en lo que se refiere, por ejemplo, a los túbulos renales. La pretendida especificidad alterativa en el túbulo distal

durante el curso de un sin fin de accidentes agudos, tales como quemaduras, traumatismos, complicaciones transfusionales, etc., no se ha visto confirmado por todos los autores. Mientras que BRUCH y RAY¹⁵, así como OLIVER¹⁶, siguiendo a BYAARTERS¹⁷, MINAMI¹⁸, LUQUE⁶ y



Micro 1.—Corte de hígado de perro a 420 aumentos. Se observa hepatonecrosis difusa.

MALLORY¹⁹, consideran que la zona más selectiva de la alteración tubular es la distal, FRENCH²⁰ y otros autores, como luego veremos, describe lesiones generalizadas, tanto en todo el túbulo como en cierto modo del glomérulo, considerándolas como verdaderas glomerulonefrosis.

Analizaremos nuestras observaciones histopatológicas en los diversos órganos en el shock de depleción salina experimental.

METÓDICA.

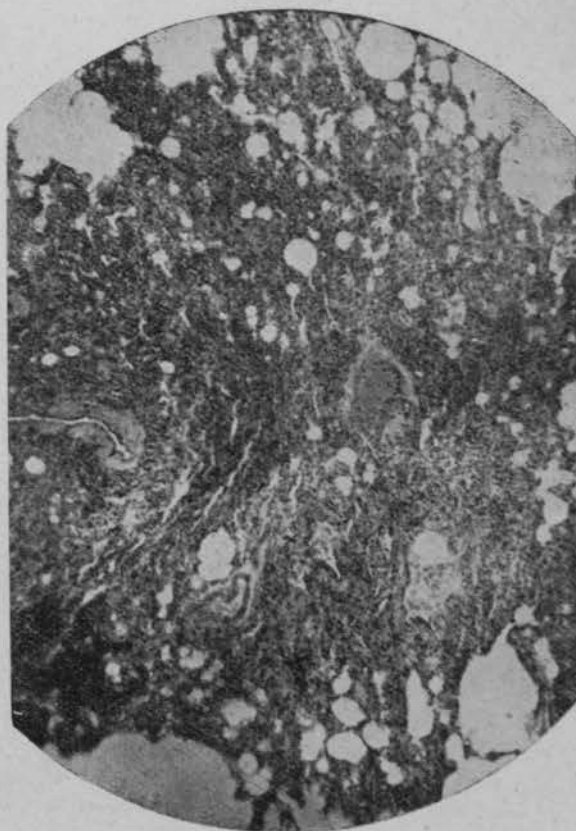
Con el fin de seguir el curso de la depleción salina^{21, 22}, a un grupo de perros se le inyectaba, intraperitonealmente, 150 c. c. por kilo de peso, de suero glucosado al 5 por 100 (números 9, 12, 15, 18, 85, 86 y 87). Se les hacía el estudio histopatológico cuando la muerte acaecía (respectivamente, a las 6 h. 30 m., 5 h., 10 horas, 15 h., 10 h., 12 h. y 8 h.) de sus diversos órganos (hígado, riñón, pulmón, tiroides, hipófisis, páncreas, bazo y corazón). Otro grupo de perros (números 38, 39 y 42) se les inyectó, intraperitonealmente, sólo 50 c. c. de suero glucosado al 5 por 100 por kilogramo de peso, haciéndoles el mismo estudio histopatológico, provocándoles la muerte con inyección de aire intravenoso a las 4 h. 30 m., ya que de modo espontáneo no hubieran llegado al exitus. Los cambios electrolíticos de uno y otro grupo pueden seguirse en las referencias dadas de ellos en nuestro anterior trabajo²³. Las piezas fueron fijadas en formol al 10 por 100, cortadas por congelación y teñidas por hematoxilina eosina. Las microfotografías están hechas a 100 y 420 aumentos.

* * *

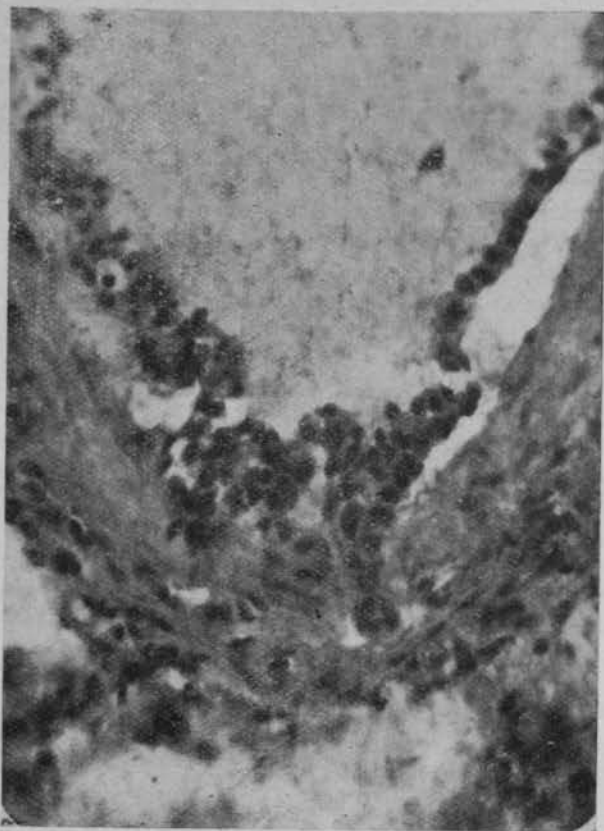
DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES HISTOPATOLÓGICAS ENCONTRADAS EN LOS ÓRGANOS DE LOS ANIMALES DEL GRUPO PRIMERO (150 c. c. de suero glucosado al 5 por 100, por kilo de peso, en inyección intraperitoneal).

Hígado.—La lesión dominante es la parenquimatosa. En todas las observaciones de este

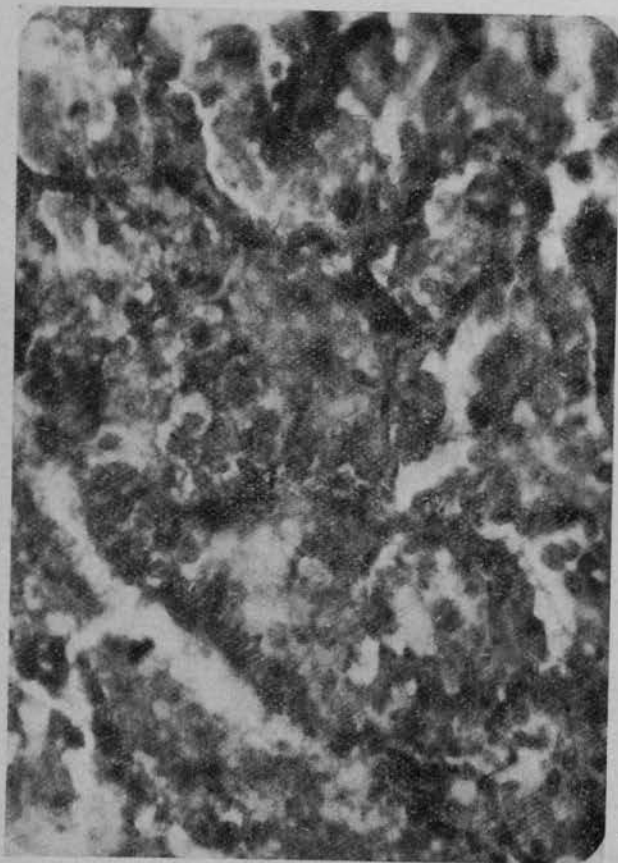
grupo los hepatocitos se presentan muy alterados, tanto en su distribución cordonal como de una manera individual; desde células tumefactas hasta necróticas, con pérdida total de la figura celular, todos los grados han sido observados (fig. 1). Todos ellos están completamente destruidos, los límites celulares absolutamente borrados, el protoplasma aparece como un acúmulo detriturario, masas de componentes proteicos floculados alternan con espacios vacuoliformes correspondientes a depósitos lipídicos. Los núcleos aparecen hinchados y picnóticos, o al menos hiper cromáticos. Por todo ello, y por presentar las células una marcada transparencia y una falta de homogeneidad citoplasmática, condiciona el aspecto de un magma celular con depósitos hemorrágicos y una siembra de los elementos kupferianos que, hiperplásticos, resaltan más intensamente que en la imagen normal. Con frecuencia, la vena centrolobulillar está intensamente dilatada y una capa de edema seroso la rodea, separándola del parénquima, así como en los espacios Dissel, recordando a la inflamación serosa¹⁰. En general, estos alterados globulillares son menos marcados en la parte periférica del lobulillo. Los espacios interlobulillares están moderadamente afectados, observándose dilataciones en la venas, hiperplasia de los elementos del conjuntivo y estado edematoso interfibrillar de la colágena del mismo. En algunos animales se observan depósitos pigmentarios de hemosiderina. Aunque no tan intensos como en las lesiones des-



Micro 2.—Corte de pulmón de perro a 100 aumentos. Se observan los alveolos macizos por la hiperplasia endotelial, el edema perivascular y focos hemorrágicos.



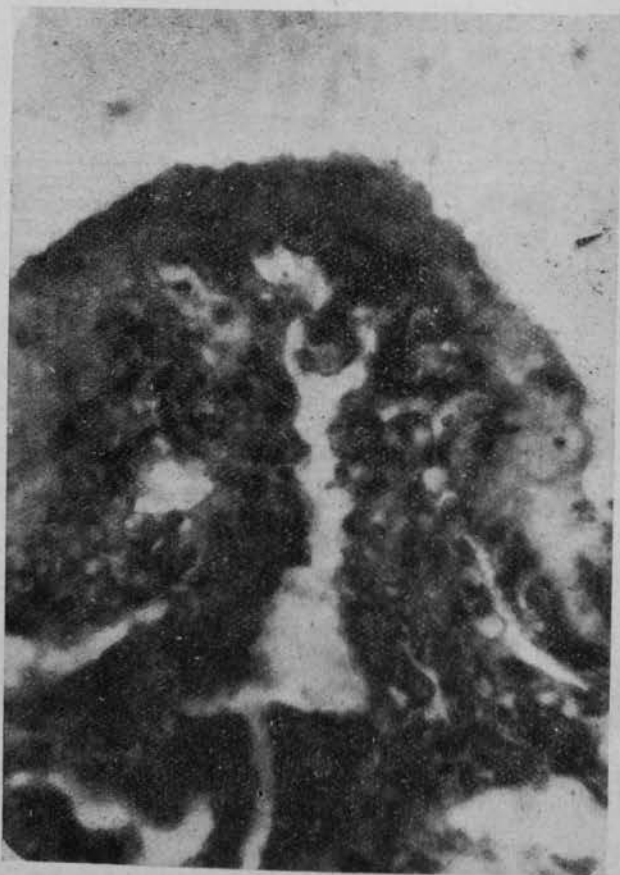
Micro 3.—Corte de pulmón de perro a 420 aumentos. Se observa la hiperplasia cuboidea del endotelio y el edema de la media.



Micro 4.—Corte de pulmón de perro a 420 aumentos. Se observan las grandes células mesenquimatosas con los núcleos hipercrómicos y la falta de límites intercelulares.

critas en el crush síndrome¹⁷, y que SELKUR⁸ consideró como síndrome hepatorenal.

Pulmón.—Resalta en la visión de conjunto una intensa atelectasia, con grandes focos hemorrágicos que macizan amplias zonas alveolares (fig. 2). Periféricamente se observa una intensa reacción de los elementos mesoteliales, cuyas células hiperplasiadas han perdido su aspecto endotelial, transformándose en elementos cuboideos o estrellados (fig. 3). En algunos puntos los límites intercelulares no se observan, dando el aspecto de verdaderas masas sincitiales. El protoplasma de estas células se ha vuelto oscuro y denso, y los núcleos, con crematina abundante y desiguales, contienen aparentes nucleolos (fig. 4). Los bronquios están desorganizados; su pared, hinchada por el edema, alcanza gran espesor, con células microfágicas en los espacios edematosos. La luz se ha reducido y el epitelio aparece intensamente plegado. La imagen alveolar ha desaparecido, teniendo el aspecto de focos carnificados; esta imagen recuerda los focos de neumonitis por causas abacterianas (virales). Frecuentes depósitos de hemosiderina, muchos de ellos fagocitados en los macrófagos. Los vasos presentan exudados serohemorrágicos perivasculares, a veces coagulados, sin que se observe en ellos contenido eritrocitario y con integridad del revestimiento endotelial. Subpleuralmente se encuentra también intenso edema, que en algún caso alcanza

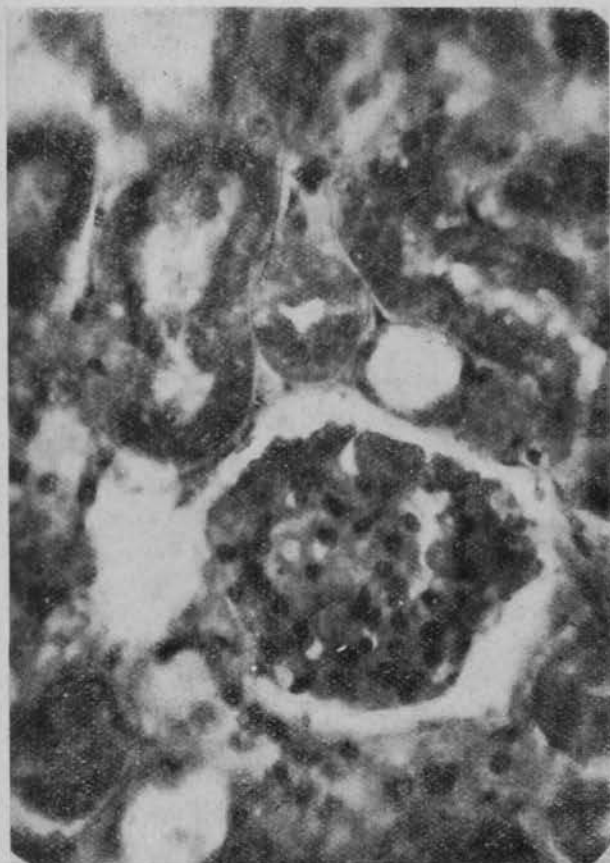


Micro 5.—Corte de pleura de perro a 420 aumentos. Se observa la zona de edema subpleural y el engrosamiento y proliferación del endotelio pleural.

varios milímetros de espesor (fig. 5). Recuerda al edema de pulmón experimental por sales amónicas²⁴.

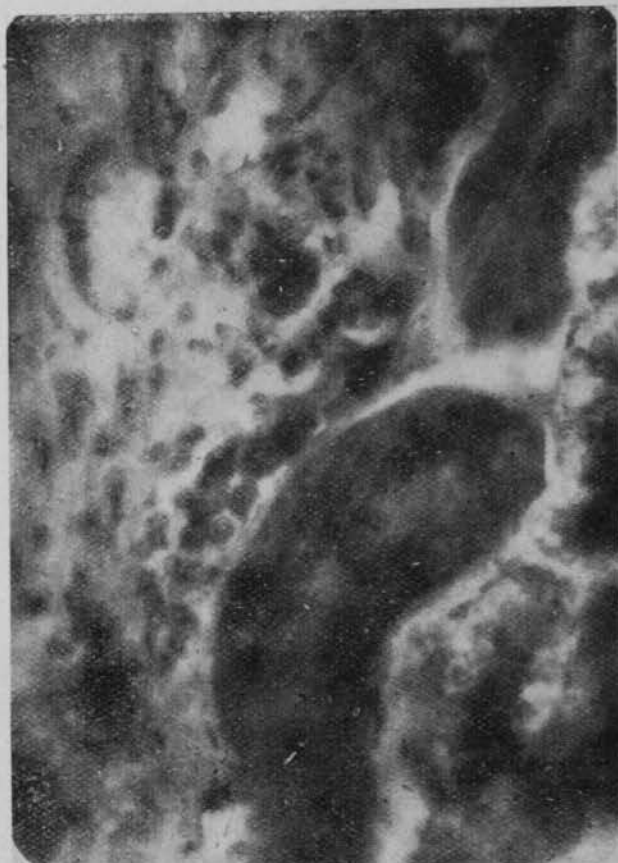
Riñón.—Las alteraciones renales corresponden tanto a la corteza como a la médula, predominando en la primera los fenómenos vasculares y reactivos, y en la segunda los alterativos. El glomérulo (fig. 6) presenta, en general, una intensa tumefacción de sus elementos re-

pulmonar. En los túbulos se observa *marcada degeneración albuminoidea*, más intensa en las primeras porciones del asa, conservándose bastante íntegras las ramas ascendentes, con su epitelio plano y transparente. Los vasos de esta zona cortical presentan congestión pasiva, que a veces condiciona pequeños focos hemorrágicos intertubulares. Por parte del conjuntivo se aprecia reacción hiperplástica de la colágena,

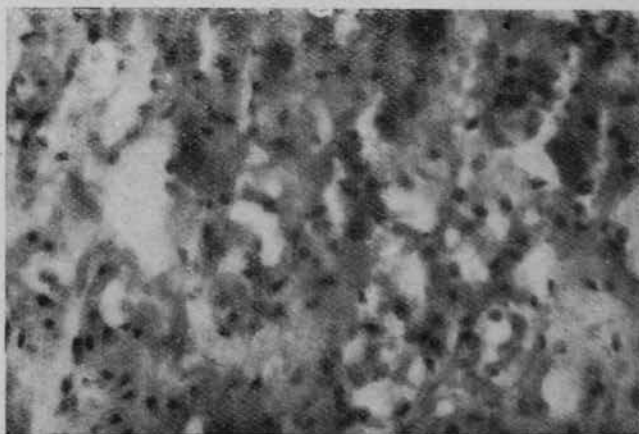


Micro 6.—Corte de riñón de perro en zona cortical a 420 aumentos. Se observa un glomérulo con intensa hipertrofia de las células reticulares, cuyos protoplasmas hinchados no dejan espacios vasculares libres. Espacio de Bowman libre.

ticulares, con núcleos hiper cromáticos y disminución marcada de los espacios libres, que constituyen un obstáculo al paso sanguíneo, y por ello observamos una falta de repleción, encontrando escasos hematíes, en contraposición con la imagen normal, donde vemos la repleción total de estos espacios capilares que forman el glomérulo. La cápsula glomerular permanece intacta e incluso aparece más visible. El espacio Bowman está conservado y nunca ocupado por exudado hemorrágico ni hematíes sueltos. Los vasos aferentes al glomérulo están normales en el cuello de éste, pero observamos casi de un modo constante la presencia de un vaso yuxtglomerular, posiblemente arteriola aferente, intensamente dilatado (fig. 7), en parte, suponemos, por el éstasis general de la circulación de la viscera y en parte por el obstáculo postglomerular, como estudiaron BERNE y LEVY¹¹, por disminución del "Cardiac output" en la estenosis experimental de la arteria



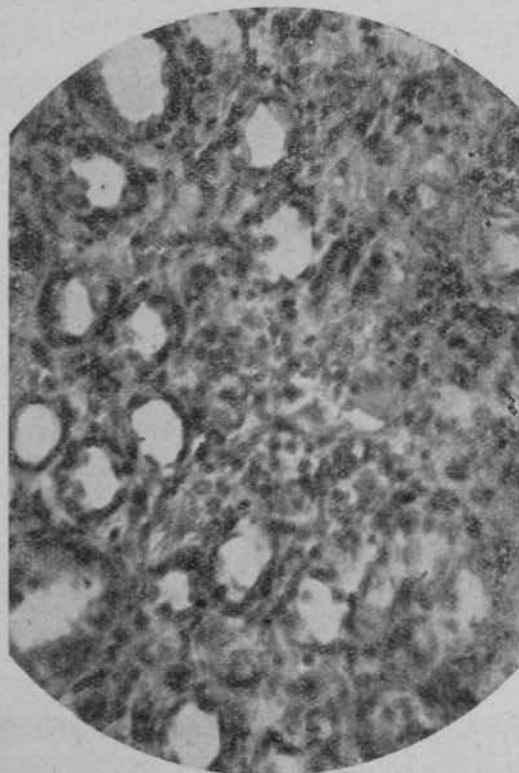
Micro 7.—Corte de riñón de perro en zona cortical a 420 aumentos. Se observa un vaso aferente glomerular fuertemente dilatado.



Micro 8.—Corte de riñón de perro en zona medular a 420 aumentos. Desorganización tubular e intensa infiltración reactiva mesenquimal.

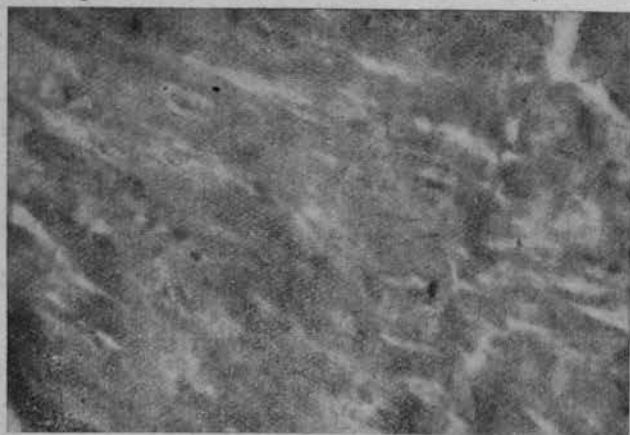
más bien a cargo de los plasmocitos. En la médula dominan las lesiones alterativas. El éstasis circulatorio es pequeño y las alteraciones conjuntivas escasas, aunque a veces existen focos

infiltrativos (fig. 8) observándose isquemia y falta de infiltrados celulares. Por el contrario, las células epiteliales de las ramas terminales y de los tubos de Bellini presentan marcadas *degeneraciones coloides* y a veces *zonas necróticas*, que llegan a desorganizar la arquitectura tubular típica de esta zona (fig. 9).



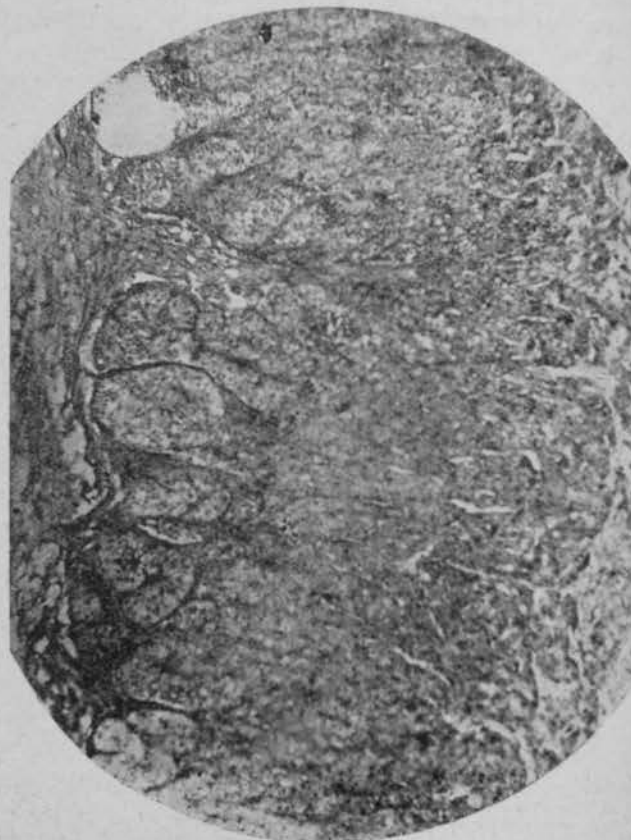
Micro 9.—Corte de riñón de perro en zona medular a 420 aumentos. Se observa la infiltración celular entre los tubos de Bellini bien conservados.

Corazón.—En este órgano los disturbios son en general menos marcados. El trastorno circulatorio se manifiesta por vasos dilatados por el éstasis, pero con poca frecuencia. El edema subsiguiente no es muy intenso; en él se observan las células del conjuntivo intersticial disociadas, pero no hipertróficas ni formando acúmulos reactivos. Las fibras musculares aparecen páli-



Micro 10.—Corte de corazón de perro a 420 aumentos. Tumefacción turbia de la fibra muscular cardíaca con desaparición de la estriación.

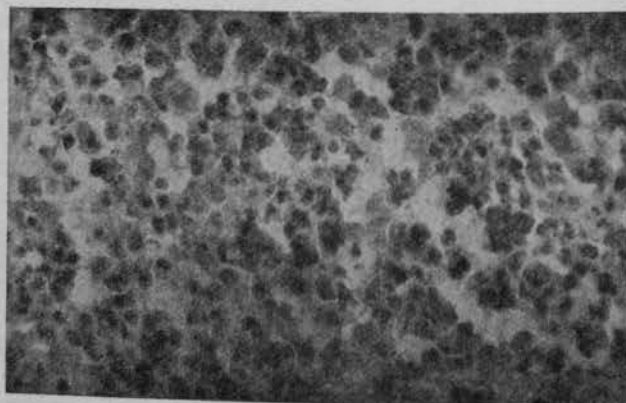
das. La estriación transversal ha desaparecido (fig. 10), conservándose la longitudinal y los núcleos de los segmentos. Los discos intercalares son poco manifiestos, indicando escasa tendencia compensadora. En algunos puntos, sin



Micro 11.—Corte de corteza suprarrenal de perro a 100 aumentos. Se observan las grandes células claras de la zona glomerular y la fusión por hipobiosis de la zona fasciculada.

embargo, llegan a observarse verdaderas zonas hipobióticas con mayor desintegración miofibrillar. En un caso observamos la presencia en el edema de una intensa invasión de micrófagos, que recordaba el aspecto de una endocarditis aguda infecciosa.

Suprarrenales.— Existe una diferencia de comportamiento lesional entre la córtico y la médula. En general, la más afectada es la cor-



Micro 12.—Corte de hipófisis (lóbulo anterior) de perro, a 420 aumentos. Se observa espacios edematosos intercardinales con conservación de las células claras y oscuras.

teza y dentro de ella la zona media o fasciculada. En la externo o glomerular se observa un aumento del tamaño celular con aclaramiento y vacuolización del protoplasma, que a veces llega a producir fusiones de amplias zonas que aparecen desintegradas. Los núcleos bien marcados presentan la cromatina en grumos irregulares. Recuerdan estas imágenes las lesiones que se observan en las necropsias por difteria y en las formas malignas del paludismo. En la zona fasciculada los fenómenos de éstasis son mayores. Con dilatación de los capilares radiales mostrando las células lesiones que oscilan entre la degeneración turbia o la necrosis (figura 11). En la médula las alteraciones son más discretas, conservándose más íntegra la arquitectura general y el estado celular.

Bazo.—Las alteraciones son fundamentalmente circulatorias. El éstasis pasivo de la pulpa roja es muy marcado y en algunos animales se observa un edema que disocia la pulpa blanca. Los folículos linfoides se conservan muy íntegros. En ocasiones se aprecia una esplenitis microfágica difusa.

Tiroides.—En este órgano no encontramos ninguna imagen alterada en relación con lo que se puede considerar normal.

Hipófisis.—Lóbulo anterior: En la mayoría de los perros el conjuntivo aparece hinchado por un edema seroso muy pobre en células, en algunos puntos con focos hemorrágicos por rotura vascular de los capilares en éstasis pasivo. En las células parenquimatosas encontramos a veces ligeras tumefacciones turbias, dominantes en las células cromófilas (fig. 12). Lóbulo posterior: Hemos encontrado en estos animales lesiones de reblandecimiento más o menos intensas en cada caso que atribuimos a lesiones postmortem.

Páncreas.—No se encontraron alteraciones dignas de especial referencia.

* * *

DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES HISTOPATOLÓGICAS ENCONTRADAS EN LOS ÓRGANOS DE LOS ANIMALES DEL GRUPO SEGUNDO.

(50 c. c. de suero glucosado al 5 por 100 intraperitonealmente por kilo de peso).

Hígado.—Intenso edema seroso en los espacios Dissel sin congestión de los capilares intertraveculares. El sistema kupferiano está poco hiperplástico. Por parte de los hepatocitos observamos degeneraciones difusas que en algún caso llegan a presentar zonas de necrosis con desorganización travecular. El conjuntivo de los espacios porta se encuentra edematoso, sin infiltración celular de ningún tipo.

Pulmón.—Tumefacción de los elementos alveolares sin que se observe hiperplasia. Ligero éstasis capilar, sin grandes dilataciones vasculares ni focos hemorrágicos. Solamente en las proximidades de los vasos más gruesos se en-

cuentran algunos focos hemorrágicos, de pequeño tamaño, en cuyas vecindades hemos visto macrófagos cargados de partículas de hemosiderina. En algunas observaciones (núm. 42) se aprecian verdaderos focos de necrobiosis parenquimatosa. Escasa reacción por parte del mesénquima.

Riñón.—Dominan las lesiones degenerativas de las células epiteliales de los túbulos del tipo albuminoide o lipoideo. Por parte de los glomerulos solamente encontramos un ligero grado de repleción sanguínea de tipo congestivo. El conjuntivo, tanto en la corteza como en la médula, no presenta alteraciones, ni degenerativas ni inflamatorias.

Corazón.—En este órgano hemos observado un estado de edema seroso que disocia los fascículos musculares, provocando un ligero estado de tumefacción hidrópica de las miofibrillas que llega a producir algunos focos necróticos.

Los demás órganos: suprarrenales, páncreas, tiroides e hipófisis no sufrieron alteraciones aparentes.

* * *

Nuestras observaciones, recogidas esquemáticamente (Cuadro I) nos permiten considerar la evolución de las lesiones histopatológicas secundarias a la depleción salina, según el grado de afectación, del siguiente modo:

Trastornos vasculares.—Alteraciones funcionales (éstasis, congestión pasiva). Parietales (degenerativas del endotelio, edema, hemorragias intersticiales). Reactivas (perivascularitis con acúmulos plasmocitarios e histiodes).

Trastornos intersticiales.—Edema, hemorragia difusa, eritrocateresis, depósitos pigmentarios libres e infiltrados reactivos.

Trastornos celulares parenquimatosos.—Fase reversible (tumefacción hidrópica, degeneración turbia y degeneración lipoidea). Fase irreversible (degeneración coloide, necrobiosis y desintegración celular).

Todos estos trastornos, que marcan el grado evolutivo del proceso, pueden presentarse: de un modo sucesivo (shock lento) o simultáneamente (shock rápido), o también de un modo generalizado o predominando en algunos órganos de modo específico.

En general, el hígado, pulmón y riñón son más afectados. Corazón y suprarrenales siguen en afectación y los restantes se encuentran menos alterados.

DISCUSIÓN.

Al inyectar el suero glucosado al 5 por 100 en la cavidad peritoneal, rápidamente se establece un equilibrio con los elementos de pequeño peso molecular de los líquidos tisulares, y que ELKINTON y colaboradores⁷ superponen al shock traumático, hemorrágico y de quemaduras, ya que en todos ellos hay: < v. de plasma; < proteínas plasmáticas; < T. A.; < v. circulatoria; < v. minuto; < retorno venoso. Sin

CUADRO I

INTERPRETACIÓN EVOLUTIVA DE LOS TRASTORNOS OBSERVADOS EN LOS ÓRGANOS MÁS AFECTADOS.

(50 c. c. suero glucosado 5 por 100 por kilogramo de peso, intraperitoneal)

(150 c. c. suero glucosado 5 por 100 por kilogramo de peso, intraperitoneal)

HIGADO

Primera fase

Edema seroso de los espacios Dissel.
Sistema kupferiano hiperplástico.
Degeneración glucogénica y albuminoide de los hepatocitos.

Segunda fase.

Desorganización estructural.
Tumefacción intensa hasta necrosis de los hepatocitos.
Focos hemorrágicos y depósitos de hemosiderina.
Intensa reacción kupferiana.
Estasis del sistema venoso centro globulillar.
Edema interfibrilar.

PULMON

Tumefacción de los alveolos.
Ligero estasis capilar.
Escasos focos hemorrágicos, con depósitos de hemosiderina.
Focos de necrobiosis excepcionales.
Algunos focos de neumonitis.

Atelectasias con grandes focos hemorrágicos.
Intensa reacción de los elementos mesoteliales, que se han transformado en elementos cuboideos o estrellados.
Los bronquios, desorganizados, con intenso edema.
Desaparece la imagen alveolar, que se sustituye por extensas zonas de neumonitis.
Subpleuralmente, intenso edema.

RIÑON

Degeneración albuminoidea y lipoides de los túbulos glomérulos congestivos.

Zona cortical: Glomérulos isquémicos, con intensa reacción de los elementos reticulares.
El espacio Bowman está conservado. Los vasos aferentes, normales casi de modo constante. Se observa alguna arteriola aferente, intensamente dilatada y congestionada. Túbulos con intensa degeneración albuminoide. Congestión pasiva de las venas tubulares.
Zona medular: Reacción hiperplástica del conjuntivo. Marcada degeneración coloide de las células epiteliales de las pirámides de Ferren, con zonas de necrosis y desorganización en la arquitectura tubular.

CORAZON

Edema seroso que disocia los fascículos musculares.
Tumefacción hidrópica de las miofibrillas.

Vasos dilatados por el éstasis.
Disociación de las células conjuntivas.
Escaso edema. Desaparición de la estriación transversal. Zonas hipobioticas. Algún infiltrado de microfagos.

embargo, en el shock de depleción hay además una < de líquidos extracelulares con > de líquidos celulares, con una tendencia hipotónica de todos los medios orgánicos, que es lo esencial.

Como vimos, en el examen general de los órganos más intensamente afectados, las alteraciones comienzan por un desorden vascular, el cual primeramente es funcional, hemodinámico, que acarrea las imágenes de éstasis circulatorio que condiciona un estado congestivo del parénquima, como señala DIBLE²⁵, en el riñón. Si éste permanece ocasiona alteraciones del endotelio, que altera su trofismo como consecuencia de la lentitud circulatoria y de la alteración físicoquímica del plasma por el trastorno del equilibrio iónico del mismo, que llega a producir edema y hemorragias extravasculares.

Estos cambios actúan como excitadores flógosicos, produciendo, por un lado, la irritación de los histiocitos y pericitos vasculares, que proliferando y metaplastiándose dan lugar a las perivascularitis plasmáticas e histioides, y por otro, si el proceso continúa, la alteración de los espacios intersticiales del parénquima. Este

edema y la hemorragia condicionan la irritación del conjuntivo interparenquimatoso con su eritrocátexis y la aparición de depósitos pigmentarios intra o extracelulares, que incluso sirve para valorar la evolución de la lesión y, por tanto, la posibilidad de recuperación funcional²⁶. Si estos procesos reactivos alcanzan una determinada intensidad, por la persistencia de las circunstancias etiológicas y por la mayor capacidad de adaptación del órgano y del animal, llegarán a organizarse verdaderos focos reactivos mesenquimatosos de intensidad también condicionada por el tipo de este tejido en el órgano de que se trate. Pero, simultáneamente, las células parenquimatosas más diferenciadas reaccionan frente a estos cambios del plasma intersticial, que siendo hipotónico por la depleción hace que las células se hidraten, ocasionando trastornos degenerativos en primer lugar de tipo reversible o recuperable (tumefacción hidrópica, degeneración turbia, pequeños estadios de la degeneración grasolipoides) o verdaderas alteraciones profundas del equilibrio físicoquímico protoplasmático, con zonas de amplios floculados que condicionan

lesiones irreversibles de necrobiosis y de necrosis con desintegración.

Toda esta evolución recuerda en cierto modo la descripción dada por YARDUMIAN y KLENERMAN²⁷ a la enfermedad del colágeno. Estos autores encuentran: si la causa es ligera, infiltración celular, principalmente de eosinófilos, y células mononucleares; si es moderada, aumentan los polimorfonucleares y aparece un edema intra y extracelular por alteración de la permeabilidad de los vasos, llegando a producirse un proceso degenerativo de la pared con hipertrofia fibroblástica y degeneración fibrinoide; si es intensa, se produce un proceso de necrosis de la íntima, media y adventicia, llegando a trombosis de los vasos. Los órganos se alteran por la anoxia. La recuperación, cuando llega, se hace por el camino de la hialinosis, fibrosis y depósito de sustancia colágena. Los leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos son cambiados por monocitos.

En todos los trastornos observados por nosotros en los diferentes parénquimas se pueden analizar, siguiendo estos mismos conceptos generales, alteraciones mesenquimales y parenquimales, y en los cuales el hígado, el pulmón y el riñón son los más afectados. Sin embargo, en la alteración renal nos detendremos en determinadas consideraciones especiales por plantear algunos problemas de la máxima actualidad e importancia. ¿Se pueden considerar nuestras observaciones en el riñón del perro, tras la depleción salina, como similar al cuadro descrito de la baja nefrona? En el síndrome de la baja nefrona²⁸ la lesión anatomopatológica se caracteriza por: Glomérulo normal con engrosamiento de la membrana basal y acúmulo de polimorfonucleares en algunas asas. Ligera degeneración hialina, tanto en el glomérulo como en el túbulo proximal, el cual tiene la luz dilatada con precipitados eosinófilos. En el túbulo distal, acúmulos de cilindros, bien sean hialinos, granulados o hemorrágicos, con depósitos pigmentarios de hierro y mioglobina con degeneración del epitelio, que llega hasta la necrosis y desorganización. Los capilares intersticiales se presentan congestivos; las arteriolas con hiperplasia de la íntima. Lo esencial en el síndrome de la baja nefrona es: A) Disminución del flujo renal y alteración de la nefrona distal. B) En la recuperación, lo primario es el flujo de sangre y después, lentamente, la actividad específica tubular.

Esta selectiva especificidad lesional distal de los túbulos está actualmente en vías de revisión. Podríamos concretar el estado actual del problema siguiendo las observaciones de los investigadores de Calcuta DE y SENGUPTA²⁹: Si bien las concepciones de MAIGRAITH y FINDLAY³⁰, y principalmente de TRUETA y colaboradores⁴, han sido confirmadas en el hombre, y por tanto en el shock se establecería una circulación yuxtamedular que dejaría en anoxia la corteza y congestiva la médula, observable in-

cluso macroscópicamente sólo dos horas y media después del shock—como sucedió en una observación de un enfermo fallecido por quemadura—no se puede aceptar que la lesión tubular sea exclusiva de la zona distal del túbulo, como pretendía LUKE⁶, sino el trastorno es más generalizado, tanto del túbulo cortical como medular. Sólo los túbulos colectores, por ser más resistentes, son los menos afectados, lo que confirmó DE³¹ experimentalmente en conejos con toxina colérica. Muy recientemente OLIVER, MACDOWELL y TRACY¹⁴ han realizado observaciones clínicas y experimentales, siguiendo una interesante técnica de microdissección y aislamiento de las nefronas, con la cual han encontrado sistemáticamente la lesión parenquimatosa de toda la nefrona y precisamente más intensa en la parte proximal. Ellos resumen los trastornos anatomopatológicos en dos tipos: uno tóxico y otro isquémico, al que llama episodio isquemúrico, según que el agente etiológico actúe directamente o por medio de un fenómeno vascular que condiciona isquemia y anoxia. En el primer caso, las lesiones dominantes serían degenerativas y necróticas de los epitelios tubulares, y en el segundo, la ruptura (tubulorhexis) y desorganización de los mismos con hemorragias y reacciones mesenquimatosas difusas. Por lo tanto, niegan la existencia de una lesión específica de la porción del túbulo distal, según la concepción de LUKE, si bien aceptan la desviación de la circulación por la vía medular que condiciona la congestión intensa de la médula (dilatación de los vasos rectos) y la isquemia de la corteza. ¿Es este fenómeno la causa de la lesión parenquimatosa y del subsiguiente trastorno funcional o, por el contrario, es el trastorno cortical el que condiciona la derivación circulatoria de tipo medular? Para BULL³² existirían dos fases en la isquemia cortical durante el shock: una primaria, resultante de factores extrarrenales (nerviosos, humorales o tóxicos), la cual, produciendo lesiones renales conduciría a una segunda fase de isquemia, que ya no respondería a la supresión de los factores extrarrenales primitivos. De que la primera fase se corregiría con el bloqueo del esplácnico o la anestesia espinal, que sería ineficaz durante la segunda fase. Para este autor la baja del flujo sanguíneo renal y la gran diferencia de oxigenación arteriovenosa renal excluyen el "Oxford Shunt" en la fase oligúrica y diurética posterior (secundaria) del proceso. Si bien TRUETA⁴ ha encontrado, por el contrario, arterialización de la sangre de la vena renal en los casos de shock experimental, llegando incluso a observar la pulsación de la misma.

Nosotros hemos podido comprobar en el shock de depleción salina que la lesión no se limita al túbulo distal, y, por tanto, no se puede aceptar como un síndrome exclusivo de nefrosis de la baja nefrona, sino de alteración más global de las nefronas. Por otro lado, esta ob-

servación nuestra en el shock de depleción salina sería un argumento más en favor de la tesis de MORÁN³³, cuando considera excesivamente esquemático y no real, la denominación de síndrome de la baja nefrona, ya que la lesión es más difusa que la afectación exclusiva del túbulo distal. En efecto, nuestras observaciones, aunque han sido verificadas en material necróptico, y por tanto las lesiones serían las últimas de una posible evolución escalonada, aparecen constituidas, tanto por trastornos vasculares difusos en corteza y médula como por amplias lesiones tubulares, glomerulares e intersticiales, semejando el cuadro lesional renal a los que presentan los otros órganos de los animales en nuestra experiencia.

CONCLUSIONES.

La inyección de suero glucosado al 5 por 100 intraperitonealmente provoca un cuadro de depleción salina con manifestaciones histológicas que dependen de la cuantía de líquido inyectado, además de la capacidad de adaptación del animal. Cuando se inyectan 50 c. c. por kilo de peso se producen alteraciones más bien de orden circulatorio (éstasis, congestión y a veces hemorragias intersticiales). Los glomérulos están congestivos. Cuando la inyección es de 150 c. c. de suero glucosado por kilo de peso se producen lesiones más intensas. En el hígado dominan las lesiones parenquimatosas con degeneración y necrosis; en el pulmón focos de atelectasia e hiperplasia de los elementos mesenquimales. En el riñón la lesión es difusa: vascular, tubular e intersticial.

No hemos podido comprobar el cuadro lesional típico del llamado síndrome de la baja nefrona, haciendo algunas consideraciones sobre el estado actual del problema. En los restantes órganos las lesiones anatómicas encontradas fueron de menor intensidad.

BIBLIOGRAFIA

1. P. R. CANNON.—Am. J. Clin. Path., 19, 99, 1949.
2. C. BERNARD.—Cit. 1.
3. E. E. SELKURT.—Ann. Rev. Phys., 13, 233, 1951.
4. TRUETA.—Estudios de la circulación renal. Edit. James, 1951.
5. H. J. BARRIE, S. J. KLEBANOFF y G. W. CATES.—Lancet, 6395, 23, 1950.
6. B. LUKE MIL.—Surgeon, 99, 371, 1946.
7. J. R. ELKINTON, T. S. DANOWSKI y A. W. WINKLER.—J. Clin. Inv., 25, 120, 1946.
8. T. S. DANOWSKI, A. W. WINKLER y J. R. ELKINTON.—J. Clin. Inv., 25, 130, 1946.
9. A. W. WINKLER, T. S. DANOWSKI y J. R. ELKINTON.—J. Clin. Inv., 25, 220, 1946.
10. H. EPPINGER.—Permeabilitäts Pathologie. Springer, Wien, 1949.
11. R. M. BERNES y M. N. LEVY.—J. Clin. Inv., 29, 444, 1950.
12. E. E. SELKURT, P. W. HALL y M. P. SPENCER.—Am. J. Physiol., 159, 369, 1949.
13. J. TRUETA, A. BARCLAY, P. M. DANIEL, J. K. FRANKLIN y M. M. L. BRICHARD.—Lancet, 2, 237, 1946.
14. J. OLIVER, M. MAC DOWELL y A. TRACY.—J. Clin. Inv., 30, 1307, 1951.
15. G. E. BURCH y C. T. RAY.—Ann. Int. Med., 31, 750, 1949.
16. J. OLIVER.—J. Urol., 63, 373, 1950.
17. E. G. L. BYWATERS.—Brit. Med. J., 1, 427, 1941 y 2, 2643, 1942.
18. S. MINAMI.—Arch. f. path. Anat., 245, 247, 1923.
19. T. B. MALLORY.—Am. J. Clin. Path., 17, 427, 1947.
20. A. J. FRENCH.—J. Arch. Path., 94, 43, 1950.
21. A. J. SCHLECHTER, M. K. KARRY, A. L. CARPENTIER y D. C. DARROW.—Ann. J. Dis. Child., 47, 1015, 1953.
22. D. C. DARROW y J. YANNET.—J. Clin. Inv., 15, 419, 1936.

23. J. NÚÑEZ CARRIL, J. MORA, A. VÁZQUEZ y E. ORTIZ DE LANDÁZURI.—Rev. Clin. Esp., 43, 243, 1951.
24. G. R. CAMERON y A. HAMID.—J. Path. Bact., 63, 609, 1951.
25. J. H. DIBLE.—Brit. Med. J., 1, 1262, 1950.
26. ALLAN MOORE.—Anatomía Patológica. Ed. Science Service. Washington-México, 1950.
27. K. YADUMIAN y J. KLEIDERMAN.—Arch. Int. Med., 83, 1, 1949.
28. W. S. HOFFMAN y D. MARSHALL.—Arch. Int. Med., 83, 249, 1949.
29. S. N. DE y K. P. SENGUPTA.—Lancet, 6694, 1101, 1951.
30. B. MAIGRAITH y S. M. FINDLAY.—Lancet, 2, 403, 1943.
31. S. N. DE.—J. Path. Bact., 63, 707, 1950.
32. G. M. BULL.—Brit. Med. J., 1, 1263, 1950.
33. F. MORÁN MIRANDA.—Rev. Clin. Esp., 36, 301, 1950.

SUMMARY

The intraperitoneal injection of serum containing 5 per cent of glucose gives rise to a condition of saline depletion the histologic manifestations of which depend on the adaptation of the animal as well as on the amount of serum. The injection of 50 c. c. per kg. of body weight results in circulatory disturbances (stasis, congestion and sometimes, tissular haemorrhage). The glomeruli appear congestive. The lesions are more marked when an injection of 150 c. c. per kg. of body weight is given. The liver exhibits parenchymatous lesions attended with degeneration and necrosis; the lungs, foci of atelectasis and hyperplasia of mesenchymal elements. The lesion is diffuse in the kidney; vascular, tubular and interstitial. The condition caused by the so-called lower nephron syndrome was not observed. Some considerations are made concerning the present day views on this problem. The lesions seen in other organs were less intense.

ZUSAMMENFASSUNG

Die intraperitoneale Injektion einer 5 % tigen Zuckerlösung ruft beim Tier das Bild einer Salzabfuhr mit histologischen Veränderungen hervor, die von der Menge der injizierten Flüssigkeit einerseits und von der Anpassungsfähigkeit des Tieres andererseits abhängig sind. Wenn man pro kg Körpergewicht 50 ccm verabreicht, so entstehen vor allen zirkulatorische Veränderungen (Stase, Kongestion und manchmal auch interstitielle Blutungen). Die Glomeruli zeigen Hyperaemie. Wenn man statt 50, 150 ccm injiziert, so entstehen stärkere Laesionen. In der Leber sieht man Parenchymveränderungen mit Entartung und Nekrose. In der Lunge treten Atelektase und Hyperplasie des Mesenchyms auf. In der Niere kommt es zu diffusen Schädigungen der Gefäße, Tubuli und des Interstitiums.

Das typische Bild des sogenannten Syndroms der unteren Nephronen konnten wir nicht beobachten. Betrachtungen über den heutigen Stand dieses Problems werden angeschlossen. Die anatomischen Veränderungen in den anderen Organen waren weniger stark.

RÉSUMÉ

L'injection intrapéritonéale de sérum glucosé à 5 % provoque un tableau de déplexion saline

avec des manifestations histologiques qui dépendent de la quantité de liquide injecté, outre la capacité d'adaptation de l'animal. Lorsqu'on injecte 50 c. c. par kilogramme de poids des altérations, plutôt circulatoires, se produisent (stase, congestion, et quelquefois des hémorragies interstitielles). Les glomérules sont congestifs. Lorsque l'injection est de 150 c. c. de sérum glucosé par kg. de poids, les lésions qui se produisent sont plus intenses. Dans le foie, se sont les lésions parenchymateuses avec dégénération et nécrose celles qui dominent; dans le poumon se sont des foyers d'atelectasie et hyperplasie des éléments mésenchymaux. Dans le rein, la lésion est diffuse, vasculaire, tubulaire et interstitielle.

Nous n'avons pas pu vérifier le tableau lésionnaire typique du syndrome appelé de la basse néphrone; on fait quelques considérations au sujet de l'état actuel du problème. Dans les autres organes les lésions anatomiques trouvées furent moins intenses.

LA REACCION A LA VACUNA ENDOVENOSA PARA EL DIAGNOSTICO DE LA FIEBRE TIFOIDEA Y SU UTILIDAD COMO MEDIO TERAPEUTICO

M. CARMENA y E. MORENO.

Facultad de Medicina de Valencia. Clínica de Patología General. Director: Prof. M. CARMENA.

INTRODUCCIÓN.

Conocidas son las dificultades para el diagnóstico de la fiebre tifoidea en los primeros días de enfermedad, cuando sólo existe fiebre y la exploración clínica y los análisis no nos sacan de dudas. Como repasaremos más adelante, en estos 7-10 primeros días de fiebre la regla es no encontrar ningún dato clínico ni de laboratorio, específico de la infección tifo-paratífica. El mismo hemocultivo, dato sin duda el más específico y rotundo, por regla general no se practica, al menos, en el medio rural por las dificultades y carestía que supone. Además, como recordaremos más adelante, existe un elevado tanto por ciento de casos en los que el hemocultivo, aun practicado precozmente, resulta negativo. Por otra parte, cuantas veces las clásicas aglutinaciones que siempre necesitan esperar 8-12 días de iniciada la fiebre, no nos sacan de dudas por resultar negativas (y ello ocurre a veces durante todo el curso de la afección) o son positivas a un título bajo que no nos permite eliminar nuestras dudas sobre la etiología del proceso febril.

Por todo ello pensamos si en la fiebre tifoidea

ocurriría una reacción febril específica ante la inyección en vena de una dosis pequeña de vacuna, de forma análoga a lo que ocurre en la fiebre de Malta con el vacuno-diagnóstico endovenoso propuesto por el griego PYRGIALIS en 1943 y que en nuestra Clínica ha sido estudiado detenidamente (M. CARMENA y E. LÓPEZ BOTET^{1, 2}), demostrando su gran valor diagnóstico, por su especificidad y constancia, tanto que a veces es el único dato diagnóstico a añadir al síndrome clínico por haber sido negativos los hemocultivos y las aglutinaciones.

Si al inyectar en vena 5-10 millones de vacuna antitífica, a un sujeto con fiebre cuya causa desconocemos, se produce, en caso de tratarse de una infección tífica, una reacción de escalofrío y aumento de fiebre y ello no ocurre sino en los afectos de tales procesos y no en otros síndromes febriles, tendremos un método rápido, sencillo y seguro, practicable por cualquier médico, para el diagnóstico precoz de las infecciones tifo-paratíficas.

Esta fué la idea o programa de trabajo que comenzamos en la primavera de 1948. Después la ampliamos a estudiar el efecto favorable o no de la inyección repetida de estas pequeñas dosis de vacuna endovenosa, como tratamiento de las infecciones tifo-paratíficas. El empleo de vacunas de distintas clases en el tratamiento de estas infecciones es muy antiguo y estaba prácticamente desechado. Pero al leer la monografía de los austríacos NAGL y LACHNER, publicada en 1947, titulada nada menos "Spezifische Typhustherapie"³, donde refieren, como más adelante expondremos con más detalle, los buenos efectos conseguidos por la vacuna endovenosa empleada a pequeñas dosis, quisimos comprobar estos resultados ateniéndonos a las pautas de dosificación que proponían, dosis mucho más pequeñas de las que se habían empleado años atrás y que por las reacciones violentas que producían, fueron el motivo principal de haber quedado en desuso. Empezaron a llegar también por esta época (verano de 1948) distintos trabajos alemanes sobre los resultados eficaces en el tratamiento de estas infecciones, con piroterapia por medio del "Pyrifer" (especie de vacuna a base de distintas razas de colibacilos). Esto también constituía volver a revalorizar un camino ya olvidado de años atrás, o sea la proteinoterapia inespecífica en el tratamiento de estos procesos.

Hemos creído necesario indicar esas fechas de iniciación de nuestro trabajo, sobre todo en sentido terapéutico, pues como se ve no había aparecido la ya justamente célebre "Cloromicetina", no empleada en el tratamiento de estos procesos en España hasta 1949.

Nuestras investigaciones han sido hechas en el medio hospitalario donde no disponíamos de cloromicetina; por esto hemos continuado durante 1949 y 1950 empleando la vacuna antitífica como tratamiento, cuya eficacia, como después veremos, es bien evidente, aunque so-