

**Sesiones Científicas de la Cátedra de Patología y Clínica Médica B de la
Facultad de Medicina de Barcelona
Prof. Dr. M. Soriano Giménez**

Curso 1948-49

16-10-1948

EL FACTOR HIPOFISARIO EN LA GÉNESIS DE LOS EDEMAS *

Prof. Dr. M. Soriano

EL edema, es decir, la retención exagerada de agua en los tejidos, especialmente en el tejido celular subcutáneo, es un síntoma de tal importancia en Medicina, que ha centrado la atención y el interés de muchos investigadores, sobre todo para lograr una explicación patogénica del mismo.

El número de trabajos realizados en este sentido es extraordinario, de manera que la sola enumeración de los principales nos llevaría a considerar una bibliografía extensísima. Del conjunto de ellos se llega a la conclusión de que son varios los factores que intervienen en la génesis del edema y entre ellos se tienen como fundamentales cuatro; dos dependientes de la sangre: la presión hidrostática capilar y la presión coloidosmótica de sus proteínas. El primero tiende a expulsar el agua de la sangre y el segundo a retenerla. Los otros dos factores actúan en los tejidos y representan también fuerzas de atracción o repulsión para el agua, uno que se opone al ingreso de agua en los tejidos, es la presión de los líquidos en el intersticio tisular, y otro, el conjunto de factores que tienen una acción retentiva del agua en los mismos, especialmente las proteínas tisulares. Del equilibrio entre las fuerzas antagónicas dependen la normal hidratación de la sangre y de los tejidos.

Aparte de estas fuerzas de atracción o repulsión del agua, existe un factor fundamental, que es el capilar, que al modificar su permeabilidad favorece o dificulta el paso del agua a su través. Dejamos aparte los factores venoso, linfático y nervioso porque su acción es local, al dificultar la circulación de retorno en un territorio dado, por lo cual no lo consideramos en este lugar, donde sólo estudiamos los estados de edema generalizado, es decir, la *disposición edematosa general*. El edema en estos casos, no puede explicarse por un trastorno en la circulación acuosa de los tejidos, sino que su esencia consiste en una excesiva capacidad de retención del agua en los mismos, sin que la circulación acuosa en ellos quede interrumpida, de manera que ésta se establece a través del *pantano* representado por el edema. Por ello hay que considerar

* Conferencia pronunciada en la Facultad de Medicina de Bolonia el 18 de mayo de 1950.

que, si bien son muy importantes las causas que favorecen el paso del agua de los capilares a los tejidos, especialmente el descenso de la presión oncótica, ellas no serán la causa de que una vez ha salido ya el agua del capilar, quede retenida en el tejido, pues siempre quedan expeditas las vías venosa o linfática. Por ello creemos que en la génesis del edema tienen el papel preponderante los factores, que existentes en los tejidos, provocan la fijación del agua en los mismos, sustrayendo una parte del agua salida de los capilares y reteniéndola al margen de la circulación, determinando con ello una hiperhidratación tisular, fenómeno el más genuino del edema.

Los autores que han estudiado estas causas, han considerado particularmente el valor de las sales, especialmente el sodio, sobre todo a partir de los trabajos de WIDAL y STRAUSS, fundándose en el hecho innegable de la influencia que tienen la cloruración o decloruración en el aumento o disminución de los edemas. Posteriormente, BLUM, MAGNUS LEVY, PFEIFER, observaron que administrando otras sales de sodio, como el bicarbonato o bromuro, obtienen las mismas influencias sobre el edema, en tanto que algunos cloruros, como el potásico o el cálcico, no sólo no producen edema, sino que son deshidratantes, hasta el punto de emplearlos en clínica como diuréticos. Así, pues, aparentemente sería el sodio el causante de la retención. Sin embargo, esto no puede sostenerse, ya que en clínica se observan enormes retenciones de cloruro sódico, hasta 1,100 miligramos por ciento, en casos de completa obstrucción urinaria, por anuria total, y que a pesar de continuar la ingesta de sal, no presentaron edemas (FISHBERG). Es en estos casos en que AMBARD y BEANJARD hablan de una retención clorurada "seca". Lo que ocurre es que el cloruro sódico y las sales, especialmente de sodio, provocan en los enfermos *con disposición edematosa*, un aumento de la retención acuosa, pero en los que no tienen esta disposición, son inactivos. Por tanto, puede concluirse que estas sales no son en sí mismas la causa del edema, sino un factor desencadenante o coadyuvante. Lo que importa es determinar qué factores son los que provocan esta *disposición edematosa*.

La acidosis invocada por FISCHER tampoco se ha demostrado que sea el factor de retención tisular, como tampoco se ha demostrado que sea un estado de alcalosis.

Se ha pensado por muchos autores, que puedan existir influencias hormonales, sobre todo la falta de hormona tiroidea, pues ya MAGNUS LEVY y EPPINGER observaron la acción diurética que en ciertos casos se obtiene con la substancia tiroidea. Esta acción se ejerce, sin embargo, por activación de la circulación en particular y del metabolismo en general. Las hormonas del córtex suprarrenal intervienen indudablemente en la capacidad de fijación acuosa de los tejidos, ya que se observan edemas por la administración de DOCA en grandes cantidades.

Pero la hormona que tiene un papel más importante en la fijación hídrica tisular, es la retrohipofisaria. Las experiencias de BURGESS, HARVEY y MARS-HALL, midiendo la filtración glomerular en el hombre y diversos animales,

así como las posteriores de POULSON, han reafirmado la opinión del efecto directo de esta hormona sobre el tubo renal; estimulando la reabsorción acuosa tubular. Se discute si esta acción tendría lugar de una manera directa actuando sobre las células tubulares (NOGUCHI, STARLING, VERNEY), o bien sobre la circulación renal (TRUETA y cols.), estando hoy firmemente admitido que la reabsorción tubular está influenciada de una manera directa por la hormona retrohipofisaria. Aparte de esta acción, son muchas las pruebas de que disponemos para afirmar que también ejerce su acción sobre los tejidos, provocando en ellos un retención acuosa. VEIL cree que cuando falta la hormona del lóbulo posterior, los tejidos pierden la facultad de retener agua. La administración de sustancia hipofisaria aumenta la fijación de agua en los tejidos.

BRUN, BIASSOTI, GIGOM y otros autores, obtienen aumentos de peso en las ranas, por inyección de extractos hipofisarios, a la vez que sus tejidos se forman pálidos y edematosos, apareciendo incluso un edema subcutáneo.

BIELD inyecta suero fisiológico subcutáneo y logra que éste sea retenido, cuando se le agregan extractos de lóbulo posterior. PARHON, KAHANE y MARZA logran también en la misma forma un aumento en el porcentaje de agua en la mayoría de órganos de distintos animales, a excepción del cerebro y de las glándulas genitales. Es un hecho constatado diariamente en la clínica que la inyección de hipofisina dada después de la ingestión acuosa, provoca una retención del agua durante el tiempo que tarda en eliminarse la hormona, siendo evidente que la hipofisina provoca un estado de retención acuosa en el organismo. Por eso creemos nosotros que sería muy apropiado calificar a la hormona antidiurética de la retrohipófisis, causante de esta retención acuosa, como hormona "*hidratante*". Nosotros la denominaremos hormona *antidiurética-hidratante*. No ha sido confirmada la tesis de STEELE, de que los extractos hipofisarios provocan un aumento en la tasa urinaria de todos los iones, excepto del sodio, del cual por el contrario se produce un aumento relativo en los tejidos, causante de la retención acuosa. Otros autores suponen que la acción de la hormona tendría lugar sobre los centros nerviosos. Así se explicaría la inactividad de la hipofisina en algunas diabetes insípidas. En estos casos, según CUSHING, DREYFUS y BIGGART, existirían lesiones en los centros tuberianos, en los cuerpos mamilares o en el tractus que los une. HOFF, WERNER y otros autores afirman que al seccionar la parte superior de la médula cervical los extractos retrohipofisarios pierden su acción. De lo que no cabe duda, es de que cualquiera que sea el mecanismo de acción, los extractos retrohipofisarios provocan una retención acuosa en el organismo, que juega un papel importantísimo en el mantenimiento del estado de hidratación normal, es decir, en la constante de hidratación de la sangre y de los tejidos, a pesar del continuo movimiento acuoso que exigen la circulación y el metabolismo celular. Esta función reguladora de las constantes de hidratación, vendría dirigida por los centros hipotalámicos, especialmente los núcleos paraventricular y supraóptico, los cuales actúan sobre el riñón y

los tejidos por diversos mecanismos entre los cuales hemos de considerar especialmente el mantenimiento y dirección de la actividad retrohipofisaria "hidratante" a través del tracto supraóptico-hipofisario (FISCHER-INGRAM-RANSON).

El estimulante normal de la respuesta hipofisaria "hidratante", es todo estado de deshidratación orgánica, según demostraron los notables trabajos de GILDMANN y GOODMANN. Frente a una falta de agua en el organismo, los centros responden provocando un estado de hipertono hipofisario. En cambio, los estados de hiperhidratación provocan un descenso del tono hipofisario, es decir, que actúan como inhibidores de la retrohipófisis. El más fundamental de todos es la ingestión acuosa por encima de las necesidades fisiológicas. En estado fisiológico, unas causas actúan como excitantes y otras como inhibidoras de la función hipofisaria, debiendo suponerse que siempre actúan sobre los centros nerviosos diencefálicos encargados de coordinar todas las respuestas que han de tener lugar al variar la cantidad de agua en el organismo en un momento dado, ya que esto lleva consigo la necesidad de un acoplamiento perfecto de otros factores, especialmente la proporción de sales necesaria para que se conserven las constantes osmóticas. De ahí que las variaciones en la presión osmótica en la sangre o en los tejidos sean un estimulante específico de la función retrohipofisaria al exigir una mayor o menor retención de agua, para que en todo momento se conserve la constante osmótica de los plasmas orgánicos.

Así vemos cómo la ingestión de sal provoca un fuerte estímulo hipofisario que da lugar a la retención de agua necesaria para que la sal ingresada no modifique de momento las constantes osmóticas, hasta que sea eliminada. VERNEY ha podido determinar la cantidad de hormona antidiurética que se libera en una unidad de tiempo en respuesta a un aumento dado de cloruro sódico en el plasma. *Toda pérdida de agua, o todo aumento de cloruro sódico, provoca, pues, un estado de hiperfunción hipofisaria* en tanto no se ha corregido el trastorno de la hidratación o de la presión osmótica, ya con la ingestión de agua, o con la eliminación del exceso de sal, por una orina hiperconcentrada. Sin embargo, la hormona hipofisaria se limitaría a inhibir la diuresis del agua, sin influenciar la eliminación de sales (DOWIES y HÖGLER). La eliminación de sal está también regida por el sistema nervioso central, JUNGSMANN y MEYER observan un aumento marcado de la concentración de cloruro sódico urinario sin variaciones del cloruro sódico en la sangre, por lesión del *funiculus teres*. Los centros nerviosos actuarían también por vía hormonal a través del córtex suprarrenal, cuya hormona actúa sobre la eliminación salina por el riñón en forma análoga a como la hormona retrohipofisaria sobre el agua, es decir, haciendo posible la resorción del ClNa en el filtrado glomerular, por los tubos renales. Al propio tiempo actuaría en los tejidos fijando el sodio en los mismos. Un exceso de hormona cortical produce enema, ya que, como hemos dicho, la retención salina produce un estímulo hipofisario, a fin de mantener las constantes osmóticas en la sangre y

en los plasmas. Hay que suponer que un exceso de retención acuosa provoca un estímulo del córtex que posibilita la retención salida, necesaria para mantener la isotonía del agua retenida. De ahí que exista un acoplamiento en las funciones de la hormona retrohipofisaria y la cortical de las cápsulas suprarrenales, porque ambas forman parte de la respuesta acoplada por parte de los centros que regulan la isotonía de los plasmas orgánicos.

Ambas secreciones hormonales actúan, pues, coordinadas por los estímulos que parten de los centros hipotalámicos, entre los cuales es muy importante el núcleo supraóptico, al cual llegarían directamente los estímulos de los osmorreceptores existentes en distintos puntos del organismo (VERNEY), de modo que todas las substancias que actúan modificando la diuresis lo harían por modificación del tono de estos centros reguladores. Un hipertono funcional de estos centros creará una *disposición* a la retención acuosa y salina. Inversamente, en el mantenimiento del estado de más patente hiperretención acuosa y salina existente en patología, cual es el edema, cabe suponer que exista una tal disposición de los centros nerviosos. Estos centros actuarían principalmente provocando un estímulo hiperfuncional retrofisiario anti-diurético, es decir, una hipersécración de la "*hormona de la retención acuosa*" en el organismo. De hecho se conocen muchos casos de edemas centrogenéticos cuya única causa es la existencia de un factor irritante que actúa directamente sobre estos centros, lo que daría un síndrome opuesto al de la diabetes insípida. Tal es el caso de BERNHART; FULTON cita también un caso de tumor diencefálico con edemas. STEINBERG ha observado un caso de gliomatosis del lóbulo posterior con edema generalizado. SIMIEN cita también dos casos de tumor hipofisario con edemas generalizados, LICHTWITZ y LEWY han insistido también sobre estos hechos. A ellos podemos añadir nosotros el siguiente caso de extraordinario interés:

Enfermedad quística suprahipofisaria de la región tuberiana y tallo hipofisario, con grandes edemas, hipoproteinemia y síndrome de sprue. — Se trataba de una mujer de 43 años que, desde un año y medio antes de su ingreso en la Clínica Médica B, presentó un *síndrome asténico* muy intenso, al que siguió la presentación de edemas que fueron acentuándose progresivamente, apareciendo finalmente abundantes *diarreas* con mucha grasa y una anemia normocrómica acentuada. La colesterinemia era baja y presentaba una pequeña cantidad (0'25 gramos por mil) de albúmina en la orina. La bilirrubinemia y la urea de sangre eran normales. Las proteínas plasmáticas a su ingreso eran de 51,4 por mil, con un coeficiente de 40/60. Un tratamiento con transfusiones, ácido fólico, vitaminas y extractos hepáticos, hizo mejorar extraordinariamente la anemia y las diarreas, pero la hipoproteinemia se acentuó, llegando a los veinte días de su ingreso en la clínica, a 38,3 gramos por mil, con un coeficiente de 25/75, apareciendo una infección de las ampollas de edema, que fué insensible a la penicilina, muriendo la enferma a los pocos días. La orina de esta paciente presentó un intensísimo poder an-

tidiurético, que alcanzó a 196 minutos, siendo la cifra máxima normal la de 100 minutos. El líquido del edema dió también una reacción francamente positiva, aunque de menor intensidad que la orina.

La necropsia demostró la existencia de una serie de pequeños quistes a lo largo del tallo pituitario, dispuestos en rosario y terminando por un grueso quiste, engastado sobre la cara superior de la hipófisis en la región del túber. Esta formaba una concavidad, en el centro de la cual emergía dicho quiste. El intestino delgado muestra en toda su extensión una atrofia de la mucosa y un gran adelgazamiento de su pared. El intestino grueso presentaba una infiltración edematosa muy manifiesta en la submucosa.

El hígado presentaba una intensísima degeneración grasa que lo abarcaba en su totalidad. El riñón no presenta lesiones patológicas, sino sólo alteraciones de las células de los tubos contorneados originadas post-mortem. Las células de las asas de Henle eran del todo normales.

El estudio histológico que hizo el Dr. ALCÁNTARA de las formaciones quísticas de la hipófisis, demostró que éstas se hallaban constituidas por una fina pared de células epiteliales delgadas no cornificadas y sin prolongaciones intraquísticas. El interior de los quistes lo formaba una subsancia coloide. Interpretamos estas formaciones como una degeneración quística procedente de los restos epiteliales del canal craneofaríngeo tan bien descritos por ANDERSON, que están incluidos a lo largo de estas regiones y que en su evolución progresiva dan lugar a los distintos tipos histológicos de *craniofaringiomas*. Los de nuestra enferma representan el tipo benigno de estas tumorações y se desarrollan a lo largo del tallo pituitario y en la región del túber, donde está situado el quiste central más voluminoso, de aspecto perlado.

Consideramos este caso como un interesantísimo documento anatómico-clínico que demuestra las relaciones existentes entre la hipófisis y síndromes de tan discutida patogenia como la hipoproteinemia esencial, el sprue y la disposición edematosa.

En nuestro caso la hiperfunción retrohipofisaria antidiurética-“hidratante” era patentísima y no hay duda que estaba en relación con los tumores quísticos señalados.

El hallazgo de lesiones hipofisarias en los síndromes edematosos y en los estados con fuerte reacción antidiurética es excepcional, ya que en ningún otro de nuestros casos autopsiados, con reacción antidiurética patológicamente aumentada en la orina, hemos podido demostrar ninguna alteración hipofisaria, ni en la glándula ni en el tallo hipofisario o en la región hipotalámica. Sin embargo, es bien sabido que son muchos los síndromes hipofisarios acentuados, incluso con caquexia, en los que no es posible demostrar lesiones anatómicas en la hipófisis, ni en las regiones vecinas.

El hecho de que esta enferma presentase hipoproteinemia y anemia, no debe extrañarnos, pues ya LICHWITZ observó que los edemas hipotalámicos se acompañan de un hipoproteinemia y anemia que tienen también un ori-

gen central. Estos casos nos demuestran la existencia de relaciones íntimas existentes en los centros, entre los mecanismos que regulan la proteinemia y los que presiden las variaciones de hidratación de la sangre y de los tejidos la hematopoyesis. De ahí que LICHWITZ ya supusiera que el síndrome nefrótico es un síndrome hipotalámico.

Hoy ya no podemos dudar de la existencia de edemas de origen central. Dejando aparte estos casos excepcionales, pero de gran valor para el estudio de la patogenia del edema, se ha pensado que los edemas de otra naturaleza como los edemas renales, puedan también relacionarse con estados de hipofunción retrohipofisaria. Esto fué ya sospechado por FALTA, quien desechó esta suposición por carecer de pruebas experimentales. Estas debían lograrse con la demostración de que en tales estados existía un exceso de secreción de hormona antidiurética, hecho difícil de poner de manifiesto, porque las técnicas de que hasta ahora disponíamos para demostrar esta hormona en los humores orgánicos eran muy deficientes. Todas ellas se fundan en el primitivo método de BURN, para la valoración de los extractos del lóbulo pituitario posterior, basado en la medición de su poder antidiurético en la orina de diez enfermos con edemas de distinto origen, comparando las variaciones del mismo con la intensidad de sus edemas y observando una relación evidente. Estas observaciones, sin embargo, son insuficientes para basar en ellas conclusiones definitivas.

Nosotros, con CAMPISTOL, hemos introducido algunas modificaciones a la técnica empleada por estos autores, que la hacen más sencilla, a la vez que nos dan una mayor seguridad en los resultados.

Con ella hemos ensayado el poder antidiurético en 91 pacientes, no sólo de la orina, sino de los líquidos de trasudados serosos y de edema, observando que las variaciones del edema son paralelas a la intensidad del poder antidiurético.

Hoy día se admite que el poder antidiurético de la orina debe atribuirse a la existencia en ella, de hormona retrohipofisaria, según la gran mayoría de autores que han estudiado este asunto (GILMAN y GOODMAN, TEEL y REID, INGRAN, LABB y BEMBOEPEN, HARE, etc.). En nuestras experiencias vemos el perfecto paralelismo de los resultados obtenidos inyectando a las ratas agua y orina de poder antidiurético patológico y los hallados administrando agua con hipofisina.

Con CAMPISTOL hemos observado que aquellos enfermos cuya orina está dotada de poder antidiurético exaltado, presentan una mayor sensibilidad a la hipofisina, que se manifiesta por un mayor retardo en la eliminación del agua en la prueba del agua-hipofisina. (SORIANO, CAMPISTOL, CARRERAS).

Los datos obtenidos en nuestros trabajos nos dan también pruebas del origen hipofisario de la substancia antidiurética, tal es el resultado intensamente positivo (300 minutos) en un enfermo acromegálico, con un gran tumor hipofisario que se redujo a la mitad (165) después de 40 días de irradiación del tumor. Análogamente son también demostrativos los resultados in-

tensamente positivos obtenidos en dos enfermos con un síndrome de Cushing, así como el de la citada enferma afecta de una degeneración quística del tallo hipofisario. Tanto es así que creemos de manifiesto valor práctico esta prueba para el diagnóstico de estados de hiperfunción hipofisaria, pues aunque éstos afecten al lóbulo anterior, estas experiencias enseñan que el trastorno llega a afectar también a la función antidiurética del lóbulo posterior, y de hecho estos enfermos tienen una predisposición a producir edemas.

Otro hecho que juzgamos de interés es la demostración que junto con CAMPISTOL hemos hecho, de que en todos los casos en que hemos hallado poder antidiurético aumentado en la orina, también se demuestra este mismo resultado empleando el líquido de edema o ascitis de los mismos enfermos. Juzgamos importante este hecho, hasta ahora no consignado en la literatura médica, en apoyo de la acción mixta de la hormona, no sólo en el riñón, sino también en los tejidos.

De las experiencias realizadas primero con CAMPISTOL y posteriormente con CUSTAL, observando el poder antidiurético en una serie de 91 enfermos edematosos, obtenemos pruebas positivas, es decir, una elevación del poder antidiurético de la orina por encima del hallado en orinas normales, en una gran proporción de casos, que alcanza el 90 por 100 de los pacientes con síndrome nefrótico, el 75 por 100 de los edemas carenciales, el 55 por 100 de los edemas cardíacos, el 54 por 100 de los enfermos hepáticos con edemas, el 44 por 100 de las glomerulonefritis agudas y el 66,1 por 100 en nefritis crónicas.

Aparte hemos encontrado pruebas positivas en enfermos con hiperfunción hipofisaria (un tumor de hipófisis con acromegalia, un quiste del túbex, dos enfermos de Cushing). Esta prueba puede ser también positiva en casos en que no exista edema manifiesto, como observamos en un diabético y en los citados enfermos hipofisarios, aunque en todos ellos había una tendencia a presentar edemas en ciertas circunstancias.

Recientemente GOPALAN ha observado también un aumento de poder antidiurético de la orina en pacientes con edemas por carencia.

No hay, pues, ninguna duda de que en muchos estados de edema, existe una hiperfunción hipofisaria son secreción excesiva en hormona antidiurética "hidratante". Esto ocurre de una manera especial en los edemas nefróticos, así como en los carenciales, lo cual nos lleva a la conclusión de que en adelante hemos de contar entre los factores edematógenos, además de aquellos de los que hablamos al principio, el factor hipofisario, que no sería más que la faceta endocrina de la *disposición edematosa*, es decir, de la disposición fundamental de los centros reguladores en el sentido de una hiperhidratación orgánica, es decir, de una *disposición para el edema*.

Probablemente no será sólo la respuesta hipofisaria la que condiciona la fórmula endocrina de la disposición edematosa, pues el agua no puede retenerse sola, sino con las sales necesarias para su perfecta isotonía, y de ahí que lo más probable es que esta disposición de los centros a la hiperhidratación

provoque al mismo tiempo una retención salina por vía de un estímulo funcional del córtex coordinado al hipofisario.

Consideramos de gran valor, en apoyo de esta supuesta participación hipofisaria y cortical en la patogenia de los síndromes edematosos, especialmente nefróticos, la observación que hemos hecho en algunos de estos enfermos de la existencia de grandes estrías cutáneas atróficas especialmente dispuestas en la espalda, en todo semejantes a las observadas en el síndrome de Cushing. Ya hemos indicado que en los pacientes con enfermedad de Cushing manifiesta, hallamos un elevado poder antidiurético en la orina. Debemos ahora preguntarnos cuál es el estimulante que produce esta reacción neurohormonal con hipertono antidiurético "hidratante" y probable repercusión suprarrenal en estos síndromes edematosos.

En nuestros enfermos hemos visto que la mayoría de casos positivos coinciden con enfermos afectos de edemas e hipoproteinemia. Sin embargo, tenemos en nuestro protocolo enfermos con edemas y fuertes hipoproteinemias que no presentan en su orina un poder antidiurético patológico (6221) (*). En otros enfermos edematosos existen proteinemias y serinemias poco modificadas y en cambio se demuestra un evidente poder antidiurético en sus humores (6468). Pero más que la consideración de estos casos poco frecuentes, lo que demuestra la falta de relación entre la hipoproteinemia e hiposerinemia (es decir, el descenso de la presión oncótica) y el poder antidiurético, es la comparación entre las curvas de evolución de los edemas y de la presión oncótica, con las variaciones del poder antidiurético de la orina en un mismo enfermo.

La hipoproteinemia por sí misma no es, pues, el estimulante de la reacción hipofisaria. Es lógico admitir que si hay reacción hipofisaria antidiurética "hidratante" es porque existe el estímulo que normalmente excita esta función, que según el estado de nuestros conocimientos actuales, es todo factor que inicialmente tienda a producir un estado de deshidratación o pérdida de agua del organismo (GILDMANN y GOODMAN). Nosotros creemos que más que la pérdida de agua en sí, lo que provoca el estímulo central es la alteración osmótica de la sangre consecutiva a dicha pérdida de agua. La hiperosmosis consecutiva es captada por los osmorreceptores de Verney y transmitida a los centros. De ahí que provoque el mismo estímulo retrohipofisario antidiurético-hidratante de disminuir la cantidad de agua como el dar un exceso de cloruro sódico.

La descarga antidiurética-hidratante sería la reacción normal a la hiperosmosis sanguínea. El resultado será la oliguria por exceso de reabsorción tubular y la retención acuosa. Nosotros suponemos que, en los edemas, el estímulo hipofisario es la deshidratación sanguínea, es decir, la pérdida de agua de la sangre por bajo los límites normales y la hiperosmosis consecutiva. Esto podemos ya considerarlo cierto en los estados edematosos en que

* Número de la historia en el archivo de la Clínica Médica B.

con más frecuencia hemos demostrado la hiperfunción hipofisaria hidratante, es decir, en el síndrome nefrótico. En este estado existe una hipermeabilidad de los capilares del glomérulo con retención salina y los modernos métodos de estudio de la función renal mediante las pruebas de aclaramiento de la inulina, han demostrado que existe un exceso de filtrado glomerular (EMERSON, FATCHER y FARR, WINDENBAUER, EMERSON y DOLE). Siendo así éste, ha de representar por sí sólo un fuerte estímulo hipofisario para lograr un suficiente aumento de la reabsorción tubular que compense el trastorno. Lo mismo podemos decir de los casos con hipoproteinemia en los que el agua tiende a escapar de la sangre.

En estos casos nos explicamos perfectamente el estímulo hipofisario constante y el elevado poder antidiurético de la orina de estos pacientes. El exceso de hormona hipofisaria provoca en el riñón la oliguria y en los tejidos la retención acuosa, es decir, el edema. Hoy ya no puede sostenerse la tesis de que la oliguria y el edema de estos enfermos renales sean debidos a una "falta de oferta de agua" al riñón, pues como hemos visto en los casos que hay más edemas, el filtrado glomerular incluso puede estar aumentado, así como lo está la cantidad de agua en los tejidos, la cual queda allí retenida al margen de la circulación tisular.

Igualmente nos explicamos por esta patogenia los edemas de los estados con hipoproteinemia, en los cuales el agua tiende a salir de los capilares por disminución de la fuerza retentiva, con la consiguiente deshidratación sanguínea, lo que nos explica el estímulo hipofisario "hidratante".

Ahora bien, en estos enfermos la hidremia y la isotonía no están alteradas, por lo cual hemos de suponer que se ha establecido un mecanismo compensador que impide la salida excesiva de agua por los capilares a pesar de la hipoproteinemia o de la hiperpermeabilidad capilar. Esta función puede ser atribuída a la hormona antidiurética hidratante. Esta puede neutralizar la falta de fijación del agua en la sangre de dos modos: por un lado, actuando directamente en la sangre y sobre sus proteínas, provocando una mayor capacidad retentiva del agua dentro del capilar, y por otro, actuando indirectamente al provocar la retención de agua en los tejidos, con lo cual aumenta la presión del tejido en torno a los capilares, oponiéndose a la salida de líquido de la sangre por aumento de la fuerza. Así, pues, se mantendría una hidremia y una isotonía normales a costa de provocar una retención exagerada en los tejidos y una oliguria por exceso de reabsorción en los tubos renales, los cuales están imposibilitados para diluir. Además, la hipofisina provoca un estrechamiento de los capilares (KROGH).

Finalmente, queda otro grupo de edemas en los que pueden faltar todas estas causas de deshidratación sanguínea. Tales, son muchos edemas hepáticos en los cuales no siempre encontramos hipoproteinemia. En estos casos podría aducirse la teoría de RALLI, que supone que la hormona antidiurética es destruída en el hígado en condiciones normales, de manera que en los casos de insuficiencia hepática existiría una retención excesiva de hormona hipofi-

saría en el organismo, lo cual acarrearía un exceso de agua en los tejidos y facilitaría la formación de ascitis y derrames serosos. Esta teoría no está demostrada, pues cabe también la posibilidad de que el hígado intervenga directamente en el mecanismo de la fijación del agua en la sangre y los tejidos mediante procesos hoy día desconocidos.

Cow sustentó por primera vez la hipótesis de una hormona hepática de acción diurética que MOLITOR y PICK creen que es la que regula el metabolismo acuoso. Más que hormona diurética es posible que se trate de un factor que intervenga directamente en la fijación del agua en la sangre y en los tejidos, o que actúe sobre la permeabilidad capilar. Si así fuera, al faltar esta substancia sobrevendría la pérdida de agua y el estímulo hipofisario consecutivo. Nosotros nos inclinamos más por esta segunda hipótesis, ya que la hormona hipofisaria se elimina muy fácilmente por la orina, lo cual hace innecesario todo mecanismo destructor de la misma. Ya hemos dicho que nosotros encontramos aumentado el poder antidiurético de la orina en más de un 50 por 100 de enfermos hepáticos con edemas o ascitis, cirróticos o no. STUECK, LESLIE y RALLI, empleando una nueva técnica al parecer más sensible que la nuestra, encuentran también un elevado poder antidiurético en enfermos cirróticos con ascitis. Este hecho había sido ya observado por RALLI y colaboradores y confirmado por TRILL y FRAME.

Así, pues, según nuestras hipótesis, la reacción hipofisaria mantendría una hidratación y una isotonía sanguínea normales a costa de producir una oliguria y una hiperretención acuosa tisular. La hipofisina, por sí misma, no favorece ni dificulta la diálisis acuosa, sino que aumenta el poder retentivo del agua tanto en la sangre como en los tejidos, estableciéndose un nuevo equilibrio de fuerzas a uno y otro lado de la membrana de diálisis que viene a restablecer el que se había alterado a consecuencia de la modificación de uno de los cinco factores fundamentales que intervienen en la fijación y equilibrio del agua en el interior de la sangre. En este sentido, el edema tiene un carácter compensador que de momento protege al organismo de la existencia de un factor, que en forma persistente, tiende a dejar salir el agua de la sangre. Este estado de compensación, representado por el edema, puede romperse cuando por cualquier motivo se establece en un enfermo edematoso una pérdida de agua por otro lado. De ahí el mal pronóstico de una diarrea en los enfermos con edemas generalizados, pues ella indica un estado de grave descompensación de la "enfermedad edematosa". Esta complicación se presenta en los casos graves de los enfermos con edemas, sobre todo en el síndrome nefrótico, en la amilosis y en los edemas carenciales. Sobre todo en estos últimos, su presencia marca muchas veces un carácter de gravedad irreversible. En los nefróticos tiene siempre la significación de una grave situación del enfermo y es preciso evitarla. El edema no debe tratarse con purgantes, sino con diuréticos, cuya acción es la de neutralizar la hormona antidiurética. En nuestros pacientes con orinas dotadas de poder antidiurético patológicamente aumen-

tado, hemos observado cómo éste desciende intensamente bajo la acción de los diuréticos mercuriales, pues ya es sabido que éstos tienen una acción inhibidora de la hormona antidiurética y de ahí su acción terapéutica, aparte de su acción sobre las células tubulares del riñón.

Es preciso no confundir estas diarreas que marcan un empeoramiento de los enfermos afectos de edemas (nefrósicos, amilósicos, carenciales) en los cuales hemos encontrado frecuentemente edema y atrofia de la mucosa intestinal, especialmente en la región íleocecal, con las diarreas urémicas; este hecho es fácil de diferenciar, ya que los primeros enfermos no presentan retención nitrogenada.

Así, pues, según esta teoría, los centros reguladores reaccionan frente a todas las causas que produzcan deshidratación sanguínea, creando una disposición hidratante mediante un mecanismo hormonal de hipertono retrohipofisario antidiurético-hidratante, que lleva acoplado un estímulo de la función cortical, provocando conjuntamente la retención salina y acuosa. Este mecanismo logra compensar la hidremia a costa de provocar oliguria y edema.

Para nosotros, toda disposición edematosa generalizada es consecutiva a una causa que tiende a producir deshidratación sanguínea o tisular. Podrá aducirse que en algunos casos de edema generalizado, especialmente cardíacos y hepáticos, no se demuestra un exceso de hormona antidiurética, medida con nuestros medios actuales. En estos casos debe pensarse en la existencia de otros factores, como el factor hepático o el aumento de la presión venosa o linfática. Sin embargo, somos de la opinión de v. KORANYI, quien supone que en todo estado edematoso existe una alteración capilar que provoca hiperfiltración.

Puede objetarse que en la clínica son muchos los casos de deshidratación en que no se presentan edemas. Sin embargo, todos estos casos representan situaciones graves y la gravedad sobreviene precisamente por el fallo del organismo para realizar el esfuerzo compensador. Este fallo puede aparecer por un estado de inhibición de los centros nerviosos (shock) o por agotamiento de los órganos de respuesta, especialmente de la hipófisis (caquexia de Simonds) o del córtex adrenal (ADISON) o por acidosis grave.

CONCLUSIONES. — En un total de 91 enfermos edematosos, encontramos con gran frecuencia un elevado poder antidiurético de la orina y de los líquidos de edema o trasudados serosos, que llega a un 90 por 100 en el síndrome nefrósico, 75 por 100 en los carenciales, 55 por 100 en los cardíacos, alrededor de un 50 por 100 en los hepáticos cirróticos o no, 44 por 100 en las glómerulonefritis agudas, y 66 por 100 de nefritis crónicas.

Consideramos que estos resultados demuestran la existencia de una hiperfunción retrohipofisaria. Creemos que a la hiperfunción antidiurética debe asignársele un papel muy importante en la patogenia de los edemas, junto a las restantes fuerzas ya conocidas: la presión intracapilar; la presión oncótica; la presión intratisular, y la fuerza retentiva acuosa de los te-

jid. Aparte, hay que considerar el aumento de la permeabilidad capilar. La hormona antidiurética sería la más importante de estas últimas fuerzas, ya que puede considerarse como la hormona de la retención acuosa, por lo cual nosotros la denominamos hormona antidiurética-hidratante.

A nuestro juicio el estímulo de la retención hipofisaria en los estados de edema, no es el descenso de la proteinemia en sí misma, sino la salida de agua de la sangre por debajo de su proporción normal, es decir, la deshidratación sanguínea, aunque sea mínima. De esta forma, las alteraciones de las cuatro fuerzas anteriormente mencionadas, así como el aumento de la permeabilidad capilar, actúan todas ellas en el mismo sentido, como estimulantes de la función hipofisaria en cuanto permiten una hiperfiltración o escape de agua de la sangre. En el caso de los edemas renales, esta filtración acuosa tiene lugar en el glomérulo a consecuencia de una hiperpermeabilidad de sus capilares. En otros casos es la hipoproteinemia o cualquier otro motivo que tienda a dejar escapar el agua de la sangre, especialmente alteraciones de los capilares. Esta deshidratación sanguínea produce una modificación de la presión osmótica que es captada por los osmorreceptores, que a su vez transmiten el estímulo a los centros nerviosos hipotalámicos. Estos responden con una reacción hidratante, de la que forma parte el estímulo retrohipofisario, con la hiperfunción antidiurética. Este aumento de *hormona antidiurética*—"hidratante" provoca la retención del agua en el organismo por el doble mecanismo de la reabsorción tubular y de la retención en los tejidos, dando lugar al edema. El edema se opone a la salida de agua de la sangre al aumentar la presión tisular. De esta forma se mantiene normal la hidremia a costa de provocar oliguria e hiperretención acuosa y salina en los tejidos.

En los líquidos de edema hemos encontrado también un elevado poder antidiurético, lo que consideramos una prueba de la acción de esta hormona en los tejidos donde mantiene una intensa retención hídrica.

La *disposición "edematosa"* de los centros reguladores de la isosmosis, junto a un estímulo hipofisario hidratante, llevaría acoplados otros estímulos que tienden a mantener la isotonía de los líquidos orgánicos y del agua retenida. Entre éstos debe considerarse especialmente el del córtex suprarrenal, ya que la hiperretención acuosa ha de provocar un estímulo del córtex que posibilite la necesaria retención salina para que el agua retenida en exceso no pierda su isotonía. De ahí que tenga que existir un acoplamiento funcional entre todas las hormonas que intervienen en el mantenimiento de la normal hidratación e isotonía de los tejidos orgánicos.

De esta forma el hipertonio hipófiso-cortical representaría la fórmula endocrina que preside los estados edematosos y aparecería como respuesta a todos los estados patológicos que disminuyan la capacidad de retención del agua en la sangre, representando el dispositivo humoral de que se valen los centros para mantener constante la hidremia y la presión osmótica de la sangre. Hacen falta ulteriores experimentos para aclarar, no sólo estas hipótesis,

sino la participación de otros factores humorales; especialmente hepáticos, en el mecanismo de la retención acuosa en la sangre y en los tejidos.

Este estado de hipertono funcional de los centros nerviosos sometidos al estímulo constante por la hiperfiltración, crea la *disposición edematosa*. Esta situación crea una *exagerada excitabilidad de estos centros*, en dichos estados, frente a los estímulos normales como la ingestión de sal, la cual, lejos de provocar una mayor eliminación salina, produce un fuerte estímulo hipofisario con aumento de la retención hídrica y salina y aumento del edema. Este mismo estado de gran excitabilidad, o *hipertono*, de los centros con respuesta hidratante, nos explica también la aparición de reacciones hidratantes paradójicas frente a estímulos que normalmente tienen una acción diurética, como la ingestión de agua, que en la disposición edematosa no puede dar lugar a una reacción diurética, por lo cual queda retenida el agua y provoca una mayor retención salina isotonzante y un aumento del edema y la oliguria. Esta reacción paradójica del agua es muy característica del síndrome edematoso, sobre todo nefrótico, y se observa también en enfermos hipofisarios.

Bibliografía

- WIDAL et JAVAL. — Jour de Physiol. et de Phat. Gen. 1903, 5, 1923.
 STRAUSS. — Die chronische nierenentzündungen. Berlín 1902.
 BLUM, AUBEL, HANSKNECHT. — Camp. renden Soc. biol. 1921, 85, 123.
 MAGNUS LEWY. — Deutsch. Med. Woch. 1920, 46, 594.
 PFEIFER. — Verhand. Kang. f. inn. Med. 1911, 28, 506.
 FISHERG. — Hipertensión and nephritis. Filadelfia 1934.
 FISCHER. — Das. Oedem. 1910.
 BURGESS HARVEY MARSHALL. — J. Pharmacol. exp. Therap. 49, 237, 49, 1933.
 NOGUCHI. — Arch. jur. exper. Phatal. Pharm. 112, 42, 1926.
 STARLING y VERNEY. — Proc. Royal Soc. Ser. B. 97, 371, 63, 1925.
 TRUETA y cols. — Studes of the renal circulation. Oxford 1947.
 BRUN. — Citado por LANGERON y PAGET. Glandes endocrines.
 BIELD. — Citado por LANGERON y PAGET.
 FARHON, KAAHANE y MARZA. — C. R. Soc. Biol. 84, 889, 1976 y 1281, 1930.
 STEHLE. — Ass. Journ. Physiol. 79, 289, 93, 1927.
 CUSHING. — Proc. Nat. Acad. Sci. Wash. 17, 239, 47, 1931.
 HOFF, WERNER. — Arch. exp. Pharm. 133, 84, 96, 1928.
 FISCHER, INGRAM PAMSON. — Diabetes insípida and the neuro hormonal contrae of water balance 1938.
 KROGH. — The Anatomuy and Physiologie of capillaires. New Haven 1922.
 BIASSOTO. — C. R. Soc. Biol. 88, 861, 874, 1923.
 JOPALAU. — Lancet, 18, 11, 1950, p. 304.
 DRIL y FRARUE. — Frec. Proc. 1948 y 215.
 SORIANO, CAMPISTOL. — Nuestra técnica para la valoración del poder anti-diurético de los humores orgánicos. Rev. Esp. de Fisiol., junio 1950.
 SORIANO. — La clínica en la patogenia de los edemas nefróticos. Semana médica argentina. 23 septiembre 1948.
 VERNEY-Lancet. — 1945, 2, 781.
 GILDMANN y GOODMANN. — Jr. Physiol. 1937, XC, 113.
 LITCHWITZ. — Patología funcional. Buenos Aires 1945.
 LITCHWITZ. — Nefritis. 1942. Buenos Aires.
 FALTA. — Tratado de las Enferm. de las glánd. de Secreción Interna. Labor. 1930.
 BURN, BIJLSMA y GADDUN. — Quart. J. Pharm. Pharmacol. X, 493, 1928.
 BURN, J. H. — Quart. J. Pharm. Pharmacol. IV, 517, 1931.

- ROBINSON y FARR. — Ann. Inter. Med. 1940, 14, I, 42, 54.
 CAMPISTOL. — Tesis. Barcelona, 1950.
 TEEL y REID. — Endocrinology. 1939, 24, 294.
 INGRAMM, LABB y BEMBOEPEN. — Amer. J. Physiol. 1939, 127, 544.
 HARE. — Citado por ROBINSON y FARR.
 A. v. KORANGI. — Enfermedades de los riñones. 1931. Barcelona. M. Marín.
 GROLLMANN y B. WOODS. — Endocrinology. Vol. 44, n.º 5, p. 409.
 STUECK, LESLIE y RALLI. — Endocrinology. Vol. 44, n.º 4, p. 325 1949.
 DRILL y FRAME. — Federation Proc. Part. I, 7, 215, 1948.
 RALLI, ROBSON, CLARKE, HOAGLAND. — J. Clin. Investigation. 26, 316, 1945.
 MOLLITOR y PICK. — Arch. exper. Phat. a. Pharmakol. 127, 69, 1924.
 GOAPLAN. — Lancet, 1950.
 EMERSON, FUTCHER y FARR. — J. Clin. Invest. T. 20, p. 361, 1941.
 WINDENBAUER. — Deutch. Med. Woch. T. 68, p. 1943, año 1942.
 EMERSON y DOLE. — J. Clin. Invest. T. 22, p. 443, 1943.

23-10-1948

LA ESTREPTOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

Dres. M. González Ribas y A. Supervía Pascual

DE todo lo leído en la abundante bibliografía que existe hasta la fecha y de todo lo visto en los casos estudiados por nosotros, podemos deducir que su acción es extraordinariamente manifiesta en unos casos, aceptable en otros y nula en otros. Para admitir estos posibles resultados, debemos someter los casos clínicos a una comparación reflexiva.

¿El resultado logrado en un enfermo al que se ha aplicado la estreptomycinina en dosis y durante el tiempo suficiente, podría haberse logrado con el empleo de los procedimientos clásicos de la tisiología?

Hecha esta pregunta, y aceptando que verdaderamente en ciertos casos los resultados logrados por el fármaco no habrían sido obtenidos con otros procedimientos, pensamos en la forma como podemos colocar a la estreptomycinina dentro de la gama de los procedimientos terapéuticos admitidos como útiles. Unas técnicas han ido dirigidas a ayudar al organismo en su defensa general y pudiendo repercutir sobre las lesiones locales (cura higiénico-dietética, curas climáticas, etc.); otras se han orientado hacia la curación de la lesión localizada (colapsoterapia); y otras hacia la curación de una fase de la evolución de la enfermedad, caracterizada por los signos locales inflamatorios y generales tóxicos (desensibilizantes, etc.).

La estreptomycinina, por su acción bacteriostática sobre el germen, actúa principalmente en la tercera forma descrita, reduciendo de una manera rápida y a veces especular, el cuadro clínico del brote, y en consecuencia influyendo, sin duda alguna, tanto en beneficio de la defensa general contra la enfermedad como en la limitación de la lesión localizada, reduciéndola completamente o preparándola para ser sometida a la colapsoterapia.