

ALTERACIONES GLOMERULARES EN LA HIPERTENSION PULMONAR E HIPERTROFIA VENTRICULAR DERECHA*

MARIO CADILLO ALFARO

INTRODUCCION

El objeto del presente trabajo fue estudiar las alteraciones renales en los pacientes portadores de hipertensión arterial pulmonar, cualquiera que fuera su origen (siempre que no existiera evidencia de lesión mitral alguna), así como en aquellos que, no teniéndose evidencia plena de hipertensión pulmonar, se encontrara presente la hipertrofia del ventrículo derecho. Poco se ha escrito sobre este tópico, más pobres son aún las conclusiones obtenidas, no conociéndose hasta ahora los factores patogénicos de las alteraciones renales; menos todavía su significación fisiopatológica.

Consta de seis capítulos, presentándose en el segundo los métodos empleados lo más explicativos que nos ha sido posible, evitando concretarnos a simples referencias bibliográficas. El tercer capítulo señala los resultados obtenidos expresados gráficamente y con breve comentario de los hallazgos más saltantes. En el cuarto capítulo, describimos con cierta amplitud todos los trabajos que nos ha sido posible recolectar, útiles para la interpretación de nuestros hallazgos, así como un intento de interpretación, de acuerdo a lo ya conocido, del por qué de los cambios glomerulares.

Este trabajo se efectuó en el Instituto de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina, bajo la dirección del Dr. Uriel García Cáceres, como parte de los trabajos de investigación renal que se estaban efectuando en el Instituto.

(*) Tesis presentada para optar el grado de Bachiller en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1961.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este trabajo se tomaron de las autopsias realizadas en este servicio entre los años 1948-1961, todos los casos con hipertrofia ventricular derecha evidente, excluyéndose aquellos con lesión valvular mitral (*). Se encontraron 28 casos, de los cuales se fueron eliminando aquellos que tenían arterioesclerosis generalizada, lesiones renales vasculares o infecciosas, que pudieran falsear los resultados que se esperaba obtener.

El número de casos se redujo a 14, incluyéndose uno del Hospital Obrero de Lima (**). Entre los casos colectados se tiene: 2 casos de enfisema pulmonar por asma bronquial, 1 de Tetralogía de Fallot, 1 caso de Complejo de Eisenmenger, 1 de esclerodermia con fibrosis pulmonar, 4 de TBC pulmonar, 1 de fibrosis septal y bronquiolitis crónica, 1 de fibrosis pulmonar por quistes pulmonares aéreos, y 3 casos de esclerosis vascular pulmonar primaria, de las cuales uno tenía, además, esclerodermia no definida sin cambios parenquimales, pulmonares. Del total: 13 fueron mujeres y 1, hombre. La edad del fallecimiento oscilaba entre 22 y 60. Se consideró hipertrofia ventricular derecha, cuando el espesor era mayor de 5 mm. ó 4 mm., en presencia de dilatación (24) (18) (19) (20). En cada caso se tomaron láminas de riñón, pulmón, hígado. En las láminas de pulmón se investigó la presencia de células cardíacas, existencia de congestión pasiva crónica y cambios arteriales: engrosamiento muscular, incremento de la elástica, proliferación íntima, evidencia de trombosis, (13). En las láminas de hígado se estudió la presencia de congestión pasiva aguda, congestión pasiva crónica, fibrosis central lobulillar, esteatosis focal.

En las láminas de riñón, principal objeto de nuestro estudio, se realizó el siguiente procedimiento: siguiendo el método de Bauer y col. (2), por medio de un micrómetro óptico fueron hechas dos medidas lineares para cada cien glomérulos con un aumento (modificado en este caso) de 80.x. Una de las medidas A era la máxima distancia a través de la cápsula de Bowman, la segunda B la máxima distancia a través de la cápsula en ángulo recto a la primera. Estas distancias fueron medidas y reconocidas en unidades micrométricas, con el mismo siste-

(*) Estos casos fueron tomados para un trabajo similar al presente, por la Dra. Aída Caller.

(**) Gentilmente cedidas por el Dr. Gutiérrez.

ma óptico de medida para cada caso. Cada sección se examinó de una manera sistemática de la corteza a la médula, cada glomérulo encontrado fue medido, no importando el plano de sección. Las unidades micrométricas fueron transformadas a micras, para lo cual, con el mismo sistema óptico de medida utilizado, una regla graduada de 2 mm. dividida en cien partes fue colocada en la platina, viéndose a qué fracción del milímetro correspondían las 100 divisiones del micrómetro, y, posteriormente, por simple deducción matemática, a cuánto equivalía cada unidad micrométrica. De las medidas glomerulares realizadas fue calculada un área de sección "ideal", considerando las dos medidas como los ejes mayor A y menor B de una elipse, el área de la cual

está dado por $\frac{\pi}{4} AB$. Debiendo transformar las dos medidas (ejes de la elipse) a micras y con el objeto de simplificar las operaciones se realizó la siguiente operación $AB \frac{\pi K^2}{4}$ en la que A x B son los ejes, k

el número de micras que corresponde a una unidad del micrómetro. De esta última operación se obtuvo una cifra fija que fue multiplicada por el promedio de la suma de los cien productos AB en cada caso, hallándose de esta manera el área de sección ideal promedio de los 100 glomérulos medidos para cada caso, tomándose a esta área como expresión del tamaño glomerular.

En cada uno de los casos, las láminas de riñón fueron examinadas detenidamente, en busca de las alteraciones glomerulares señaladas por Spears (21) en las enfermedades cardíacas congénitas cianóticas.

Para hacer la evaluación estadística de los resultados se tomaron 7 casos "normales", considerándolos así a aquellos que no presentaran enfermedad renal alguna, enfermedades crónicas infecciosas, enfermedades endocrinas, cirrosis hepática, enfermedades cardíacas o pulmonares. Las edades de fallecimiento fluctuaban entre 15 y 65 años. Se tomó un caso de sarcoma de duodeno y vías biliares; 1 de fiebre tifoidea; 1 de cisticercosis cerebral-meningitis purulenta; 1 carcinoma suprarrenal (sin ninguna repercusión endocrina), 1 hernia gástrica rota, bronconeumonía; 1 hemorragia cerebral por ruptura de aneurisma. En todos estos casos se hicieron las mismas mediciones glomerulares con el mismo sistema óptico y determinándose el área ideal promedio para cada caso, por los procedimientos antes señalados. La evaluación estadística se hizo por el método del test-Fisher (26).

Los resultados obtenidos se expresaron para las alteraciones glomerulares, pulmonares y hepáticas, en cruces. Se confeccionó además un cuadro con algunos datos de la historia clínica, expresándose además en ellos el diagnóstico anátomo patológico y el grado de hipertrofia cardíaca (en milímetros). Los resultados de la evaluación estadística también se expresan en un cuadro. Adjuntamos microfotografías explicativas con las alteraciones histológicas más importantes.

RESULTADOS

Pulmón.—Cuadro No. 1, en la mayoría de los casos se encontraron grados variables de congestión pasiva crónica, salvo el 5º y 7º casos. Células cardíacas se encontraron en todos, salvo en los casos 2º y 5º. Las lesiones arteriales menos frecuentes fueron: la evidencia de trombosis. En los casos 10º, 11º y 12º, estas lesiones fueron mínimas, casi insignificantes, contrastando con el marcado grado de congestión presente.

Hígado.—Cuadro No. 2, los resultados obtenidos prácticamente carecen de importancia, salvo en los casos 11º y 12º en los que la congestión y fibrosis centrolobulillar fue marcada.

Riñón.—Cuadro No. 3, patológico:

Alteraciones glomerulares.— Las más frecuentes fueron: dilatación de los capilares periféricos, congestión/dilatación de arteriolas hiliares, proliferación de podocitos, hiper celularidad del tallo axial, presencia de podocitos atípicos. No se encontró en ningún caso alteraciones de la membrana basal, ni trombosis capilar. Material eosinófilo del tallo axial sólo en un caso. Arteriolas hiliares hialinas en 2 casos. El número de glomérulos hialinos se expresó por: ocasional..... (o), abundante..... (a), ausentes..... (—).

Los valores extremos de las áreas glomerulares eran: 22, 762 u^2 - 37,367 u^2 .

En los casos normales, cuadro No. 4, no se buscaron otras alteraciones glomerulares que la variación del área, por considerarse innecesarias. Los valores extremos de las áreas eran: 12, 746 u^2 - 25,149 u^2 .

La evaluación estadística del área glomerular según el método del test-t Fisher arrojó los siguientes resultados: Cuadro No. 5.

Para los normales: media 17,853; error standard 1,459.9; desv. standard 3,862.56.

Para los casos patológicos: media 28,352. Error standard 1,189.5; desv. Standard 4,450.96.

Normales vs. patológicos 19 = 5.306.

Cálculo de probabilidad menor de 0.001.

Cuadro N° 1. Pulmón

No.	Autop.	Congest. pasiva crónica	Células cardíac.	Lesiones Arteriales			Eviden. de trombosis
				Engrosamiento muscular	Incremento de la elástica	Prolifera-ción de la íntima	
1	410	++	++	++	++	++	—
2	860	+	—	++	+	+	—
3	1145	++	++	+++	++	++	+
4	1285	+	++	+++	+++	+++	—
5	1278	—	—	+++	++	++	+
6	1466	++	++	+++	+++	+++	—
7	1487	—	+	++	++	++	—
8	1499	++	++	++	++	++	++
9	1595	+++	+++	+++	+++	+++	++
10	1797	+++	+++	+	+	—	—
11	1806	+++	+++	+	++	—	—
12	59-4	+++	+++	+	+	+	—
13	2004	+++	+++	+++	+++	+++	+++
14	1979	++	++	+++	+++	+++	—

Cuadro N° 2. Hígado

No.	Autop.	Congest. pasiva aguda	Congest. pasiva crónica	Fibrosis Centro lobullillar	Esteatosis		Observac.
					Focal		
2	860	—	++	+	—		
3	1145	+	—	—	+		
4	1285	—	—	—	—		Septicemia
5	1278	+++	—	—	—		
6	1466	—	+	—	++		
7	1487	+++ (°)	—	—	—		
8	1499	—	—	—	—		
9	1595	+++ (°)	—	—	—		
10	1797	+++ (°)	—	—	—		
11	1806	++	+++	+++	+		
12	59-4	++++ (°)	++++	++	—		
13	2004	+	—	—	+		
14	1979	+	+	+	—		

Cuadro Nº 3. Hallazgos renales en autopsia. Alteraciones Glomerulares

No.	Autopsia	Areas Promedio m2	Dilatación de los Capilares	Congestión de arteriolas hiliares	Arteriotomas hiliares	Material eosinófilo del tallo axial	Hiperplasia en el tallo axial	Proliferación de Capilares	Clonación de podocitos	Podocitos atípicos	Número de glomérulos hialinos	Alteraciones de la Membrana basal	Otros hallazgos
1	410	32,618	+++	+++	++	++	++	—	++	—	0	—	—
2	860	35,180	+++	++	—	—	++	—	++	+	0	—	—
3	1145	29,848	++	+	—	—	++	—	++	++	—	—	—
4	1285	23,604	—	—	—	—	—	—	++	++	A	—	—
5	1278	27,303	++	++	—	—	++	—	++	+	—	—	—
6	1466	22,762	++	++	—	—	++	—	++	—	0	—	—
7	1487	37,367	++	—	—	—	++	—	+	—	0	—	—
8	1499	31,365	+++	++	—	—	++	—	++	++	0	—	—
9	1595	23,530	++	++	—	—	++	—	++	++	0	—	—
10	1797	28,132	++	++	—	—	++	—	++	++	0	—	—
11	1806	27,741	++	++	++	—	++	—	++	—	0	—	—
12	594	27,109	+	+	—	—	++	—	+	—	0	—	—
13	2004	25,179	++	++	—	—	++	—	++	++	0	—	—
14	1979	25,196	+	+	—	—	++	—	+	—	0	—	Nefritis

Cuadro N° 4. Casos normales

No.	Autop.	Diagnóstico Anatómo-patológico	Edad de Fallc.	Hipertrofia vent. derecha	Áreas glomerulares u ²
1	1479	Sarcoma de duodeno y vías biliares	65	4 mm.	19,256
2	1639	Fiebre Tifoidea	32	3 mm.	17,258
3	1640	Cisticercosis Cerebral Meningitis Purulenta	30	3 mm.	25,149
4	1651	Hernia gástrica rota Bronconeumonía	17	4 mm.	17,108
5	1647	Carcino Suprarrenal	48	4 mm.	15,180
6	1597	Mielitis Aguda	28	3 mm.	12,746
7	1608	Hemorragia cerebral por ruptura de aneurisma	15	4 mm.	18,278

Cuadro N° 5. Evolución estadística. Test-t Fisher

Número de casos	Normales u ² 7	Patológicos u ² 14
Media ± E.S.	17,853 ± 1,459.9	28,352 ± 1,189.5
Desv. Standard	3,862.56	4,450.96
Valores Extrem.	12,746 — 25,149	22,762 — 37,367
Norm. vs. Patol. t ₁₉		5.306
p		< 0.001

En el cuadro número 6 se encuentra: que el grado de hipertrofia ventricular en casi todos los casos es marcado, siendo el mayor espesor encontrado 15 mm. y el menor de 4 mm. aceptado como hipertrofia por existir dilatación de las cavidades cardíacas. Los signos más frecuentes fueron disnea, cianosis moderada, edemas. En la mayoría de los casos no se pudo obtener cifras hematológicas completas. Ningún caso definido de policitemia, salvo el 4º en el que se señala su existencia, pero no constan datos; el 9º caso, la eritemia y hemoglobinemia pueden considerarse elevados.

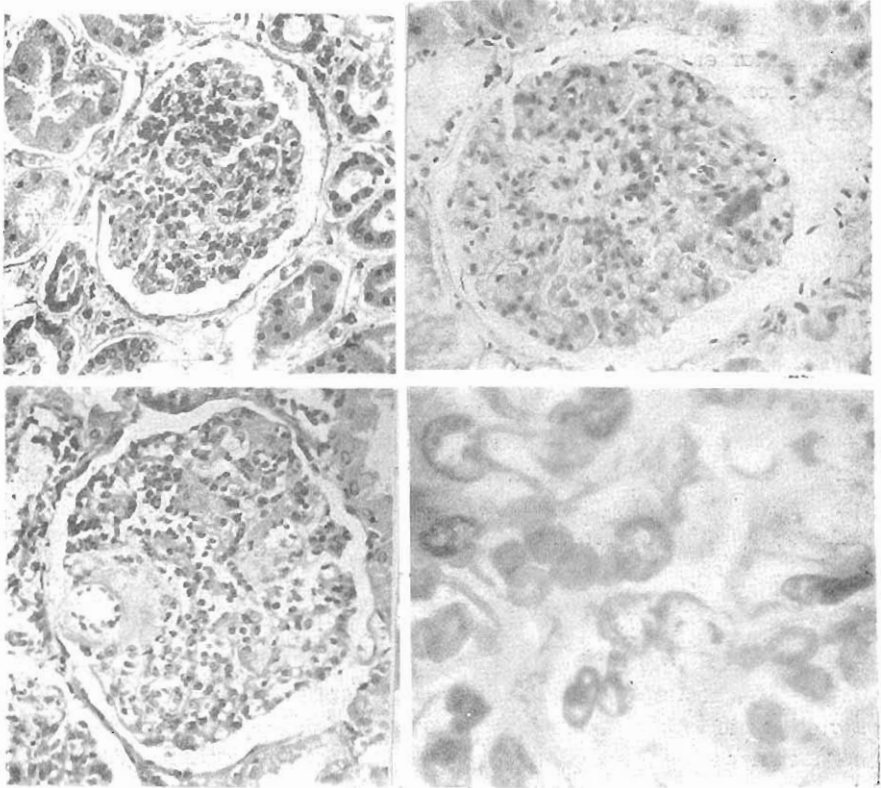
Procesos infecciosos agregados o como proceso de fondo causante del cor pulmonar o de la hipertrofia ventricular solamente en 4 casos estuvieron ausentes. En 3 casos se pudo obtener datos referentes a E.C.G.; en el caso 4o. cuya conclusión era hipertrofia del ventrículo derecho con sobrecarga sistólica y crecimiento de la aurícula derecha. En el 7o. caso cuya conclusión señala: compatible con cor pulmonar. En el 10o., en el que se concluye hipertrofia ventricular derecha, crecimiento de aurícula derecha.

DISCUSION

Sabemos que en las fases más tempranas de la insuficiencia cardíaca del lado derecho, con incrementos de la presión venosa, hay dilatación de la vena central y sinusoides con estrechamiento de los cordones hepáticos. Necrosis centro lobular seguida por esclerosis capilar y por organización y fibrosis de las áreas necróticas centrales. Además, la pobre nutrición puede causar hígado graso con fibrosis difusa. Eventualmente, la extensa fibrosis conduce a induración cianótica, en tanto que la necrosis y atrofia pueden causar atrofia cianótica del hígado. Ulteriormente estos cambios pueden llevar a la cirrosis. El objetivo que se perseguía era buscar en estos casos una evidencia más de hipertensión arterial pulmonar o insuficiencia cardíaca derecha. Lamentablemente, sólo en dos casos, 11 y 12, se encontraron lesiones significativas, aun cuando en éstos las lesiones arteriales pulmonares eran insignificantes.

No pretendemos hacer una discusión de la etiología, patogenia, ni patología de la hipertensión arterial pulmonar, solamente tratamos de señalar algunas peculiaridades que nos serán útiles posteriormente y que han de justificar el porqué del título del trabajo.

El título de este trabajo se refiere a las alteraciones glomerulares presentes en la hipertensión pulmonar, e hipertrofia ventricular derecha.



Figs. 1 - 4 — Fig. 1 Glomérulo normal (400 x). Fig. 2. Obsérvese la notable diferencia de tamaño de un Glomérulo patológico (400 x). Fig. 3. Caso 1, Hialinización de los vasos del Hilio (400 x). Fig. 4. Caso 13, Podocito de dos núcleos, Atípico (1100 x).

Al señalar hipertensión pulmonar, de acuerdo a la clasificación de Friedberg (7), aun cuando conocemos nuevas tendencias de clasificación (8), no nos referimos al cor pulmonar exclusivamente, dado que éste comprende solamente aquellos casos de hipertensión producidos por enfermedad de los pulmones o de las arterias pulmonares que incrementan enormemente la resistencia en la circulación pulmonar. La compresión de la arteria pulmonar desde afuera, por un aneurisma aórtico o un tumor, puede producir efecto similar (7). Con señalar hipertensión pulmonar involucremos el 3er. caso, complejo de Eisenmenger (6) (5).

El cuarto caso, Tetralogía de Fallot, queremos considerarlo como el único de la serie en que no podemos hablar definitivamente de hiper-

Fig. 5. Caso 13, Podocito de núcleo alargado, Atípico (800 x).

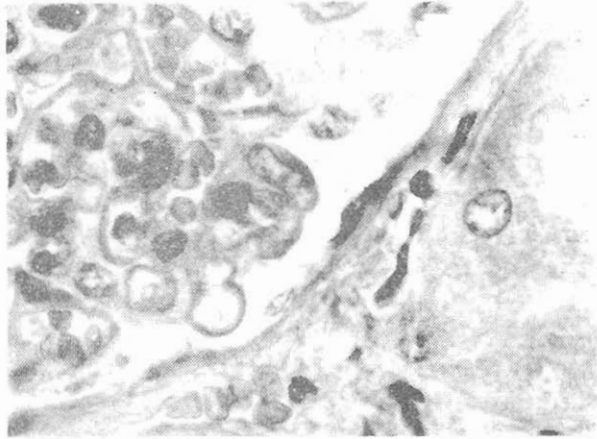


Fig. 6. Caso 9, un aspecto mostrando Masas Citoplasmáticas de los Podocitos (800 x).

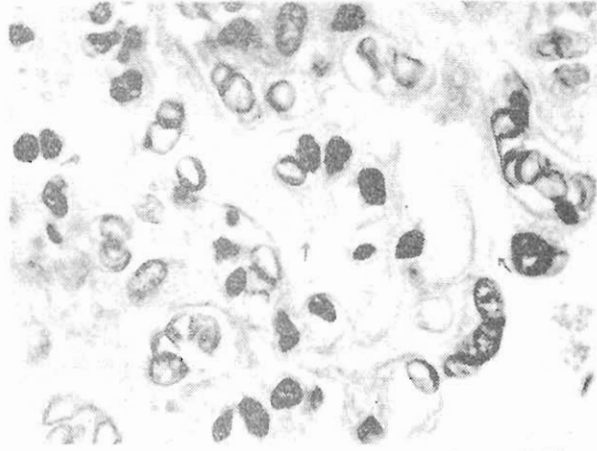
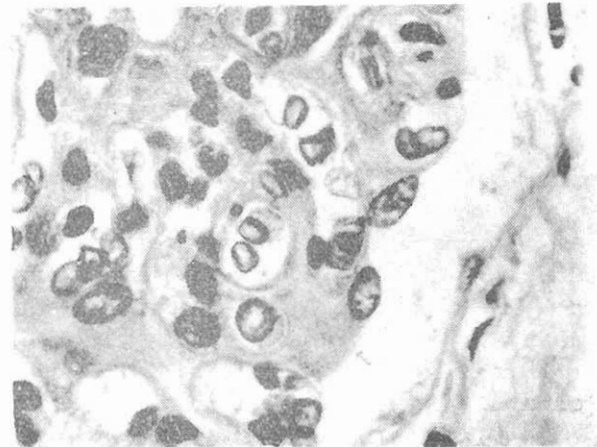


Fig. 7. Caso 9, Podocito con Citoplasma Grumoso, agrandado, que se escurre entre dos asas capilares. Cuando estas mismas masas son cortadas por la navaja del microtomo en un plano tal que no aparezca el núcleo, pueden ser confundidas con material extraño depositado por encima de la membrana basal



tensión pulmonar, ya que, es bastante conocido, ésta depende del grado de estenosis pulmonar (6); sin embargo, trataremos de hacer una interpretación de este caso en particular. Por lo antes dicho se justifica que en el título se señale "e hipertrofia ventricular derecha".

Los restantes casos son evidentemente ejemplos de cor pulmonar, ya que para su diagnóstico (7) es necesario el reconocimiento de una enfermedad pulmonar de fondo y la hipertrofia del ventrículo derecho, con exclusión de los casos producidos por estenosis mitral, (señalada ya en el capítulo segundo), y otras causas cardíacas de crecimiento ventricular, también ya señaladas.

Los resultados del estudio pulmonar nos indicaban presencia de alteraciones arteriales en grado variable; conocemos que en los casos de cor pulmonar, la arterioesclerosis de las pequeñas arterias pulmonares y arteriolas es probablemente secundaria a la hipertensión pulmonar, asociada con enfermedad pulmonar difusa y no la causa de la hipertensión arterial pulmonar (13) (7) (4). En la hipertensión pulmonar primaria las lesiones vasculares pueden o no estar presentes.

En las malformaciones congénitas, tipo defecto septal ventricular, debemos considerar dos tipos (6), uno, cuando el defecto es grande y hay shunt derecha-izquierda con libre comunicación del ventrículo izquierdo con la arteria pulmonar; y otro, en el que no hay libre comunicación con la arteria pulmonar. En el primer caso pueden encontrarse grados diversos de alteraciones que van desde el engrosamiento de la lámina elástica, algunas veces fibrosis de la íntima, hasta las lesiones obliterativas en las grandes arterias musculares, adelgazamiento y dilatación de las paredes de las pequeñas arterias musculares y arteriolas, adelgazamiento y dilatación que es universal, pudiendo alcanzar proporciones extremas con dimensiones semejante a aneurismas. Lesiones obliterativas que son características de la hipertensión crónica de grado severo. En suma, este sería el caso No. 3. En segundo término tenemos los defectos septales ventriculares con estenosis pulmonar, caso No. 4. Tetralogía de Fallot; en el pasado se pensó que esta condición estaba siempre asociada con significativo shunt de derecha-izquierda y con cianosis. Experimentos han demostrado que entre los pacientes con, básicamente, el mismo complejo anatómico de malformación, hay un espectro de cambios funcionales idénticos con aquellos encontrados en el defecto septal ventricular sin estenosis. La razón para la similitud en el espectro entre las dos condiciones reside en el hecho que en la así llamada Tetralogía de Fallot, hay variados grados de estenosis pulmonar. Edwards, (6) señala un caso en el que la estenosis era li-

gera, la presión arterial pulmonar estaba elevada sobre lo normal, aunque siendo menor que en el ventrículo derecho, existiendo un shunt de izquierda-derecha. Histológicamente los vasos pulmonares mostraron hipertrofia media de las arterias y arteriolas indistinguibles de aquellas vistas en casos de gran defecto septal ventricular, sin estenosis pulmonar. El caso 4 se parece mucho al antes descrito por Edwards, ya que así lo dicen, el tiempo de vida alcanzado por la paciente, el hallazgo de discreta estenosis pulmonar, y el compromiso del árbol vascular pulmonar. Estas razones lo harían catalogable como un caso más de hipertensión pulmonar y no simplemente hipertrofia del ventrículo derecho; sin embargo, dado que no tenemos confirmación absoluta por cateterismo, no lo sostenemos.

En otras alteraciones cardíacas congénitas cianóticas se han descrito igualmente lesiones vasculares pulmonares características de hipertensión pulmonar, Edwards (6), Wagenvoort (23), Heath (9), Crittenden (5).

ALTERACIONES RENALES

En 1927, Saphir (16) estudia el "estado de los glomérulos en la hipertrofia experimental de los riñones de conejos". Con este objeto, toma conejos blancos de la misma camada, les extirpa el riñón derecho a todos ellos, y luego los sacrifica y observa en distintos períodos de tiempo, que van desde los tres días para el primer caso, hasta los 12 meses para el 8º caso. Encuentra que, a mayor hipertrofia del riñón, los glomérulos eran más grandes. Los glomérulos centrales son mayores que los periféricos, esta diferencia presente aún en los normales, se debería a que los glomérulos centrales son suplidos de sangre antes que los periféricos, consiguiendo una mayor cantidad de material filtrable, y ésto, en razón del incremento de trabajo, es suficiente para producir una ligera hipertrofia del glomérulo central. El número de glomérulos no varía. Los glomérulos hipertróficos no muestran cambios degenerativos, ni se encuentran figuras de mitosis.

En 1943, Kindred (11) estudia los "efectos de las bajas presiones barométricas en la estructura de los riñones de la rata blanca"; para lo cual toma 3 grupos de ratas, a unas las expone a una presión barométrica equivalente a 15,000 pies de altitud; otros expuestos a una presión equivalente a 25,000 pies de altitud; y un último grupo control. Encuentra que los pesos de los riñones se incrementan cuando la presión barométrica disminuye. Otros de los hallazgos importantes es la dilatación de los capilares interlobulares en razón de su distensión con hematies.

En 1949, Highman (10) estudia "la respuesta de aclimatación y cambios patológicos en ratas a una altitud de 25,000 pies". Expone ratas a 25,000 pies de altitud simulada, por cuatro horas diarias, empezando a los 14 días de edad. Encuentra que, tempranamente, todos muestran notable congestión capilar. El tamaño del glomérulo estimado por la medición de 20 a 25 glomérulos en cada riñón, excedía de 130 micrones en 49 de 95 ratas expuestas, y solamente 4 de los 34 controles no expuestos. Fueron frecuentes los infartos renales únicos o múltiples, preferencialmente de tipo anémico. Varios riñones mostraron fibrosis, hialinización o cambios menos severos en muchos glomérulos.

En 1952, Altland (1) estudia los "efectos de repetida exposición aguda a elevadas altitudes sobre la longevidad de las ratas". Expone ratas a 18,000 pies, 4 horas diarias estando de 14 días de edad, hasta los 540 días (edad media). Los riñones, al igual que otros órganos, estaban congestionados por la policitemia. El crecimiento de muchos glomérulos se evidenció que era debido, cuando menos en parte, a la ingurgitación capilar. Señala, además, que en estos casos se encuentra marcada respuesta eritropoyética, valores elevados de hemoglobina y hematocrito, y que hay disminución del volumen plasmático. La duplicación del volumen sanguíneo explicaría la bastante uniforme congestión generalizada, y, cuando menos en parte, el incremento del tamaño del glomérulo renal. Cada glomérulo puede ser considerado una simple unidad vascular con capilares capaces de expansión en todas direcciones. Gracias a un raciocinio matemático llega a la conclusión que el crecimiento de los capilares glomerulares puede ser marcadamente proporcional a aquel requerido por el sistema circulatorio como un todo, para acomodar el incremento del volumen sanguíneo.

En 1953, Meessen (14), estudia la "morfología del riñón en el morbus caeruleus" (grupo cianótico de enfermedades cardíacas, con shunt venoso-arterial presente). Considera 28 pacientes cuyas edades fluctúan entre 3 meses y 28 años. Cuenta el número de glomérulos en cinco campos al aumento de X 60. Toma 14 pacientes control. La arquitectura, número y tamaño glomerular fueron examinados por proyección en papel de dibujo. Los diámetros de la cápsula de Bowman en dos casos medidos por un micrómetro ocular oscilaban entre 254-275 μ para una niña de 5 años, siendo el valor normal 149 μ . En una mujer de 21 años osciló entre 256-315 μ , siendo el normal 189-213 μ . (valores señalados por Meessen).

Señala que hay correlación entre la edad, grado de alteración cardíaca y crecimiento glomerular. Cree que el crecimiento glomerular resultante de la ectasia de las asas glomerulares es una característica

del riñón del morbus caeruleus. El grado de crecimiento varía, pero depende obviamente del grado de cianosis. Observó, a menudo, ampliación de los vasos aferentes, considerándolo un prerequisite para el incremento de la circulación glomerular. Cree que la hipoxia crónica y el incremento del bióxido de carbono son factores principales. Consecuentemente, la dilatación de las arterias glomerulares y, usualmente, del vaso aferente facilita la circulación glomerular. La adaptación a la hipoxia crónica es acompañada por ectasia de las asas capilares que resulta en crecimiento glomerular. Esta adaptación tisular local en el riñón y el desarrollo de la policitemia totalmente compensa la hipoxia crónica.

En 1960, Spear (21) estudia las "alteraciones glomerulares en las enfermedades cardíacas congénitas cianóticas". Revisa 492 casos de autopsia. Incluye 458 pacientes con enfermedad cardíaca congénita, 12 con hipertensión pulmonar primaria, y 22 con otras enfermedades: policitemia vera, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad pulmonar crónica y pericarditis constrictiva. Realiza para cada caso tinciones especiales. Observa alteraciones glomerulares en 20 de los 492 casos. Considera positivos aquellos que no tenían enfermedad renal coexistente que produjera alteraciones glomerulares. De los 12 casos de hipertensión pulmonar primaria sólo uno mostró alteraciones glomerulares. Solamente cuando las alteraciones fueron claras y fácilmente evidenciables en, cuando menos, el 50% de los glomérulos examinados, fue el caso clasificado como positivo. Entre los 100 casos controles de edad comparable, sexo y color sin enfermedad congénita cianótica, ninguno mostró cambios glomerulares. Uno de los cambios más importantes fue el crecimiento glomerular. En algunos casos hubo congestión del glomérulo, algunas veces con extrema dilatación de los capilares junto a las márgenes periféricas del macizo glomerular. Las arteriolas aferentes en tales casos a menudo estaban congestionadas o dilatadas. Un particularmente distintivo cambio, común a todos los casos, fue la presencia en el tejido intercapilar, principalmente en la región a menudo descrita como tallo central del mesangium, de un material fibrilar o granular eosinófilo. Acompañando a este elemento hubo un incremento en el número de células en el tallo central. Más extensivamente, la proliferación celular no restringida principalmente al tallo central estuvo presente en varios casos adicionales y en otros casos el número de núcleos endoteliales estaba significativamente aumentado.

El peso del riñón no aumentó sobre aquel de los controles. La característica más saltante según Spear es la deposición intercapilar del material eosinófilo. Cambios similares ocurren individualmente o en

combinación con muchas enfermedades, el cuadro completo en las enfermedades congénitas cianóticas parece ser distintivo. Señala que no se ven en las glomerulonefritis crónica ni aguda, nefritis asociada con endocarditis bacteriana. Que se diferencia del Kimielstiel-Wilson, porque en estos casos el material eosinófilo encontrado en el tallo axial es homogéneo, hialino; en tanto que en las enfermedades congénitas cianóticas es usualmente granular o fibrilar.

En relación a la patogenia concluye que no puede correlacionar la severidad de las lesiones glomerulares con el grado de insaturación de oxígeno. Tampoco con la severidad de los cambios pulmonares.

En 1960, Bauer (2) hace "un estudio cuantitativo de crecimiento glomerular en niños con Tetralogía de Fallot". Escoge 29 casos y 35 normales, considerándolos así a los que llenaban el siguiente criterio: ausencia de enfermedad pulmonar crónica, cianosis (excepto terminal) o dedos en palillo de tambor; presencia de ambos riñones sin significativa enfermedad renal; ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva o discrasia sanguínea. La medición del tamaño glomerular la realiza en la forma ya señalada en el capítulo II. La única variación radica en el hecho de que ellos expresaron el valor de las áreas solamente en unidades micrométricas arbitrarias. Señala que el área glomerular ideal en niños con Tetralogía de Fallot se incrementa con la edad del fallecimiento. En general, los valores para el área glomerular en estos niños tendían a caer sobre los valores para las series control a través de todas las fluctuaciones de la edad. El cálculo de probabilidad fue menor que 0.001.

Anota encontrar hiper celularidad del macizo glomerular, elongación de las asas capilares sin incremento en su número; congestión y ectasia de los capilares. Aumento de la sustancia intercelular hialina o material eosinófilo. Arteriolas aferentes congestionadas o dilatadas. Los casos con valores más altos de hemoglobina o hematíes, y presumiblemente por prolongada cianosis, tenían glomerulos más grandes. En la masa renal no se evidenció un incremento detectable, o sea que la porción tubular del nefrón no incrementa su tamaño.

Scott y Elliot (18) en su estudio señalan flujo plasmático renal efectivo disminuido, fracción de filtración elevada y el índice de filtración no cambiaba cuando se comparaba con apropiados valores normales. Esto nos indicaría constricción arteriolar eferente, y que, en éstos sujetos la viscosidad sanguínea elevada, asociada con valores elevados de hematocrito, podría ser incrementada en grado extremo en esta región de la arteriola eferente que ocasionaría, por tanto, el aumento de la resis-

tencia post-glomerular. Esta resistencia, a su vez, puede también ser responsable, en parte, de la ectasia de los capilares glomerulares y crecimiento glomerular.

Bauer nota una correlación entre el tamaño glomerular y la cantidad de eritrocitos y valores de la hemoglobina, y estaban de acuerdo con lo antes señalado; sin embargo, indica que el exacto rol de la viscosidad sanguínea e hipoxia crónica en la patogénesis del crecimiento glomerular debe esperar estudios posteriores.

En el estudio de nuestros casos en particular, el análisis estadístico comparativo de las áreas glomerulares reveló mayor tamaño de las áreas patológicas en relación con las normales, diferencia que es altamente significativa ($p < 0.001$).

El tamaño de los glomérulos guarda cierta relación con el grado de hipertrofia ventricular. Evidentemente no guarda relación con las lesiones vasculares pulmonares.

Tampoco pudo establecerse relación con el grado de eritremia, hemoglobinemia, o viscosidad sanguínea, porque en los pocos casos en los que se tienen datos, las cifras son bajas, salvo 2 casos, el 4º y 9º; en el primero se tiene el dato de protocolo "policitemia", sin embargo, su área está por debajo de la media y la hipertrofia ventricular 4 mm.; probablemente en relación con el discreto grado de estenosis pulmonar y dilatación de sus cavidades.

Sabemos que el cor pulmonar se acompaña de anoxia, siendo éste uno de sus factores etiopatogénicos (3) (4) (12) (13). En casi todos nuestros casos la presencia de disnea y cianosis es expresión clara de la anoxia. Creemos que la anoxia puede ser uno de los factores determinantes del crecimiento glomerular. La hipoxia crónica causa vasodilatación, las arteriolas glomerulares se dilatan y el vaso aferente se ensancha para facilitar la circulación glomerular. La adaptación a la hipoxia se acompaña de ectasia de las asas capilares determinando el crecimiento glomerular. Además, el aumento del volumen plasmático en presencia de insuficiencia cardíaca (7), acentuaría más la ingurgitación capilar, pudiendo ser el crecimiento de los capilares glomerulares marcadamente proporcional a aquel requerido por el sistema circulatorio como un todo para acomodar el incremento del volumen sanguíneo.

Sería interesante estudiar las variaciones en el volumen glomerular, ya que por el método seguido en el recuento puede considerarse que se estaban midiendo tres dimensiones.

Convendría la producción experimental de hipertensión pulmonar para ver si los cambios histológicos encontrados se repiten, cuáles

son sus posibles causas determinantes, y qué relación existe con el funcionalismo renal.

Consideramos éste uno de los primeros trabajos (además de otro realizado en este Instituto) en el que la medida de las áreas glomerulares se expresa en unidades métricas; nuestros resultados son semejantes a los descritos en otros trabajos.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos son el producto del estudio de 14 autopsias de pacientes con hipertensión pulmonar y uno de hipertrofia ventricular, en comparación con 7 normales. De su análisis se puede concluir que:

1a. Las áreas glomerulares "patológicas" son mayores que las normales, siendo esta diferencia altamente significativa ($p < 0.001$).

2a. Existe cierta relación entre el área glomerular y el grado de hipertrofia ventricular derecha. A mayor área, mayor hipertrofia.

3a. No se conoce bien la verdadera patogénesis del crecimiento glomerular, ni restantes modificaciones histológicas; parece no existir un factor único, la hipoxia juega un papel importante.

BIBLIOGRAFIA

1. Altland, O. D., and Higman, B.: Effect of repeated acute exposures to high altitude on longevity in rats, *Am. J. Physiol.*, 168: 345, 1952.
2. Bauer, W. C., and Rosemberg, B. F.: A quantitative study of glomerular enlargement in children with tetralogy of Fallot, *Am. J. Path.*, 37: 695, 1960.
3. Boake, Daley R., and Mc. Millan, I.K.R.: Observations on hypoxic pulmonary hypertension, *Brit. Heart. J.*, 21: 31, 1959.
4. Cournaud, A.: Some aspects of the pulmonary circulation in normal man and in chronic cardiopulmonary diseases, *Circulation*: 21: 641, 1950.
5. Crittenden, H. I., and Linde, L. M.: Pulmonary hipertension and vascular change in patients with congenital heart diseases, *Am. J. Dis Child*, 97: 202, 1959.
6. Edwards, J.: Functional pathology of the pulmonary vascular tree in congenital cardiac disease, *Circulation*, 15: 164, 1957.
7. Friedberg, Ch. K.: Diseases of the heart, W. B. Saunders Company Second Edition. 1956.
8. Galland, F.: Classification of Hypertension, *Am. J. Cardiology*, 7: 471, 1961.
9. Heath, D., and Edwards, J.: The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease, *Circulation*, 18: 533, 1958.

10. Higman B., and Altland, P.: Acclimatization response and pathologic changes in rats at an altitude of 25,000 feet. *Arch. Path.*: 48: 503, 1949.
11. Kindred, J. E.: The effects of low barometric pressures on the structure of the kidneys of the white rat, *Am. J. Physiol*, 140: 387, 1943-44.
12. Lewis, B. M., and Gorlin, R.: Effects of hypoxia on pulmonary circulation of the dog, *Am. J. Physiol*, 170: 574, 1952.
13. Liebow, A. A.: Pulmonary emphysema with special reference to vascular changes, *Am. Rev. Resp.*, 80: 67, 1959.
14. Meessen, H., and Litton, A. M.: Morphology of the kidney in morbus caeruleus, *A.M.A. Arch. Path*, 56: 480, 1953.
15. Naeye, R. L.: Hipoxemia and pulmonary hypertension, *A.M.A. Arch Path.* 71: 447, 1961.
16. Saphir, O.: The state of the glomerulus in experimental hypertrophy of the kidneys of rabbits, *Am. J. Path.* 3: 329, 1927.
17. Scott, W., and Elliot: Renal hemodynamics in congenital cyanotic heart disease, *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 86: 58, 1950.
18. Scott, R. W., and Gorvin, C. F.: Cor pulmonale: Observations in fifty autopsy cases, *Am. Heart. J.* 22: 56, 1941.
19. Spain, D. M., and Handler, B. J.: Chronic cor pulmonale: sixty cases studied at necropsy, *Arch. Int. Med.* 77: 37, 1946.
- 20: Spatt, S. D., and Grayzel, D. M.: Cor pulmonale: Observations in forty-two autopsied patients, *Am. J. Med.* 5: 252, 1948.
21. Spears, G. S.: Glomerular alterations in cyanotic congenital heart disease, *Bull. Johns Hopkins Hosp*, 106: 347, 1960.
22. Urubana, H.: Congenital anomalies associated with pulmonary hypertension in an infant, *A.M.A. Arch. Path*, 70: 76, 1960.
23. Wagenvoort, C. A.: Vasoconstriction and medial hypertrophy in pulmonary hypertension, *Circulation*: 22: 535, 1960.
24. Walker, I. C. Jr.: Right ventricular hypertrophy, *Circulation*, 11: 215, 1955.
25. Wardener, H. E. de: The kidney. An outline of normal and abnormal structure and function. E. Noguera. 1960.
26. Cruz Jibaja J. C.: Comunicación personal.