

ANTITÒXIA RENAL

pel doctor

JORDI FOLCH I PI

Professor de Neuroquímica a la
Harvard Medical School, Boston, U.S.A.

El treball d'August Pi i Sunyer sobre aquest tema fou portat a cap quan era professor a la Facultat de Medicina de Sevilla. Fou durant els anys 1904 i 1905, i els resultats foren publicats en els *Comptes rendus de la Société de Biologie*. Articles de revista i de síntesi, foren publicats en castellà, francès i alemany. El 1917, quan ja estava a Barcelona, hi féu algunes observacions complementàries en col·laboració amb Jesús M. Bellido. En resum, aquest treball de Pi i Sunyer representa solament una part menor de la seva obra, una part delimitada en objectiu i en temps; es tracta d'un «apart» en la seva activitat científica, com una mena de *detour* en el camí de la seva vida professional. Potser precisament per aquest caràcter un xic aïllat i circumscrit, aquest treball il·lustra d'una manera vívida l'envergadura dels interessos i l'ampla visió que August Pi i Sunyer té en els seus estudis de biologia humana. És un treball derivat d'amples conceptes, executat correctament malgrat la manca de mitjans, i interpretat d'una manera crítica.

Abans de descriure en detall els estudis renals d'August Pi i Sunyer, val la pena d'intentar de situar-nos en la perspectiva de l'època. Al començament de segle, les malalties renals eren molt corrents, i la mortalitat, elevada. La urèmia era la causa de mort de moltes malalties, i nombroses dones morien d'eclàmpsia. Poc se sabia sobre la causa dels trastorns renals, i poc era el que l'arsenal terapèutic del temps ofería al metge consciencios. Així, doncs, per a Pi i Sunyer, jove, entusiasta, la decisió d'estudiar la funció renal en la urèmia indica la consciència de la importància del problema per a la humanitat sofrent.

El moment també és propici per a entrar en aquest camp d'investigació. En efecte: Brown-Séquard¹ acaba tot recentment de descobrir les secrecions internes, i de formular la doctrina endocrina. Això representa una veritable evolució, destinada a canviar molts conceptes fonamentals i a crear tota una nova terapèutica: l'opoteràpia. Aquesta opoteràpia és aplicada universalment d'una manera purament pragmàtica. Això correspon a la manca d'informació concreta sobre la naturalesa dels factors actius en secrecions endocrines. En l'entusiasme d'una idea nova hom suposa que un extret de teixit, un extret preparat de qualsevol manera, conserva les virtuts del

teixit d'origen; per via oral, o per injecció, aquest extret prendrà el lloc del teixit en mal funcionament, i el substituirà. És l'època dels extrems glicerinats totals. Amb total justificació, biòlegs, fisiòlegs i metges s'aboquen en el camp obert per Brown-Séguard, i cada òrgan és estudiat per possibles secrecions internes amb el doble objectiu d'explicar la funció de l'òrgan i d'obtenir extrems actius que permetin la correcció de mal funcionament per terapèutica substitutiva.

August Pi i Sunyer no és el primer a emprendre aquest camí. Quan el pren, ja hi ha una massa considerable d'observacions acumulades pels qui el precediren. Aquestes observacions havien donat, com a resultat, l'adopció de l'opoteràpia renal, en forma d'extrems de teixit renal que s'administraven en diverses malalties renals i que es consideraven eficaces. Pi i Sunyer resumeix aquest estat de coses al començament d'un article de síntesi en la «Revue de Thérapeutique Médico-Chirurgicale». «C'est déjà un fait d'observation vulgaire que l'usage des préparations opothérapiques rénales dans les maladies aiguës des reins, avec diurèse insuffisante, produit des effets diurétiques. On observe souvent d'abondantes crises urinaires après quelques jours d'une oligurie plus ou moins intense. Tous les auteurs qui se sont occupés des applications opothérapiques, rénales, Dieulafoy, Teissier et Frankel, Gilbert, Bozollo, Fawuella, Dubois, Renautt et Choupin ont indiqué que les préparations actives de rein, différentes selon les auteurs, sont presque toujours la cause d'une polyurie compensatrice de l'imperméabilité rénale existant avant le traitement. L'action diurétique des préparations opothérapiques est donc universellement reconnue».³

Treball experimental. — Aquest era l'estat de coses al moment que August Pi i Sunyer començà el seu treball experimental sobre la funció renal en la urèmia. Abans de començar-lo s'ha preparat amb molta cura, s'ha familiaritzat amb la bibliografia pertinent al tema, l'ha analitzada críticament: està al corrent. No s'acontenta d'acceptar a ulls clucs les observacions de francesos i alemanys de prestigi, sinó que inicia experiments encaminats a demostrar la lesió fisiològica bàsica en la urèmia. Això ho estudia produint un «model d'urèmia», com diríem avui, pel procediment de nefrectomia doble en el gos. Observa que el sèrum sanguini d'aquest gos nefrectomitzat produeix oligúria en gossos normals. Un macerat de coàgul de sang urèmica produeix una oligúria similar. Finalment, posa un gos normal en circulació encreuada amb un gos amb nefrectomia doble, per uns quants minuts, i observa que sempre es produeix oligúria en el gos normal. Observa també que l'oligúria va acompanyada d'albuminúria.

Publica aquests resultats el 6 de maig de 1905 en els *Comptes rendus* de la Societat de Biologia.³

Continua treballant. Havent establert l'acció oligúrica de la sang urèmica, acció que atribueix a la presència en la sang urèmica de substàncies inhibidores de la secreció renal, troba tot seguit que un extret salí de ronyó normal suprimeix en part l'oligúria. L'extret glicèric de ronyó autolitzat és encara més efectiu. Aquests extrems no suprimeixen l'albuminúria produïda per la sang urèmica. Això no el sorprèn perquè ha observat que l'albuminúria és produïda tant per la injecció de sang urèmica com per la injecció de sang normal. En d'altres termes: l'albuminúria no és un efecte específic de la sang urèmica, sinó de la injecció de sang, urèmica o normal, Així, doncs, no fóra d'esperar que un extret que corregeix específicament l'acció nociva de la sang urèmica corregeixi un efecte no específic de sang qual-sevol.

Publica aquests resultats el 9 de juliol en els *Comptes rendus*.⁴

El treball continua. Determina la pressió arterial, abans, durant i després de la injecció de sang urèmica i estableix que no hi ha acció directa sobre la pressió sanguínia, i que l'efecte oligúric de la sang urèmica és degut a una acció directa sobre l'epiteli renal. Diu que no havia determinat la pressió arterial en els experiments anteriors per manca de l'instrumental necessari.

Publica aquestes observacions el 13 de gener de 1906 en els *Comptes rendus*.⁵

Aquestes són les observacions bàsiques, clàssiques d'August Pi i Sunyer sobre la funció renal en la urèmia. El treball continua, però és en to menor. Es confirmen i es precisen les observacions originals. Per exemple: troba que la sang de gos amb urèmia lleugera (dotze hores després de la nefrectomia doble) té acció diürètica, i que amb l'accentuació de la síndrome urèmica (quaranta-vuit hores després de la nefrectomia doble) aquesta acció diürètica s'esvaeix i canvia en l'acció inhibidora de la secreció renal. Interpreta aquest resultat amb el concepte de la defensa innata de la cèl·lula renal contra les substàncies nocives, defenses que són finalment vençudes per la massa de substàncies tòxiques. Estudia el ronyó aïllat i determina la secreció urinària de cada ronyó per separat.⁶

De la publicació detallada de tot aquest treball hom pot veure que es tracta d'estudis ben fets, amb controls rigorosos, amb un ús imaginatiu dels mètodes, i amb un rigor experimental que fóra difícil de sobrepassar. Solament l'entusiasme del jove fisiòleg féu possible l'execució d'aquestes sèries experimentals que res no tenien a envejar als treballs coetanis dels europeus més prestigiosos. I tot això fet amb mitjans limitadíssims. Els diferents punts d'investigació són atacats per experiments ben planejats i ben executats. Es veu clarament l'alt grau d'excel·lència que August Pi i Sunyer havia assolit en els primers anys de la seva vida professional.

Importància d'aquest treball. — El treball d'August Pi i Sunyer sobre el ronyó en la urèmia només es pot avaluar en relació amb el seu temps. Quan el fisiòleg català entra en la qüestió, el camp és ja dominat per la hipòtesi de la secreció interna del ronyó, basada sobre el treball de Brown-Séquard i Arsonval,⁷ i els seus seguidors. Aquesta hipòtesi havia estat deduïda de les observacions que els animals amb nefrectomia doble sobreviuen menys de temps que els animals amb lligadura ureteral doble, i que extrets renals, i àdhuc la sang renal emergent, contrarestaven, fins a un cert punt, l'efecte de la nefrectomia. Això s'explicava en termes d'una secreció interna renal que tenia una funció protectora contra la urèmia. D'acord amb aquesta interpretació, Brown-Séquard postula la secreció interna del ronyó.

August Pi i Sunyer estava al corrent d'aquestes idees. Amb mètode, estudià els diversos aspectes del problema, i la seva primera contribució fou la demostració que la sang urèmica tenia una acció inhibidora sobre la secreció urinària. Aquesta inhibició es podia explicar més lògicament en termes d'una acció tòxica que no pas en termes de l'absència d'una secreció interna en els animals urèmics. L'observació següent de la neutralització d'aquesta inhibició per extrets de ronyó normal fou el corollari lògic de la teoria tòxica de la urèmia; la demostració definitiva d'una acció tòxica és donada pels experiments de circulació encreuada.

No hi ha cap dubte que el treball de Pi i Sunyer fou d'una gran importància en l'abandonament final de la teoria de la secreció interna del teixit renal en relació amb la urèmia.

Cal recalcar aquest punt. Es tracta de funció endocrina en relació amb la urèmia, no pas de la secreció interna del ronyó com a element regulador de la pressió sanguínia, que fou descoberta per Houssay i la seva escola trenta anys més tard.

A més d'aquest valor que en podríem dir purament científic, les observacions de Pi i Sunyer demostren la importància de la interdependència del ronyó amb els altres òrgans. El concepte de la destoxicació de la sang prèviament a la secreció de l'orina és un concepte essencialment correcte, en avenç dels coneixements del temps. Pi i Sunyer parlà de metabolisme i d'acció cel·lular en termes necessàriament vagues per la simple raó que no se sabia encara res de precís sobre el problema. És ben clar que el seu punt de vista d'atribuir al teixit renal una funció més complexa que la simple secreció d'orina està d'acord amb els conceptes actuals.

Intentar d'avaluar amb més detall la importància d'aquests treballs és impossible. En part això és degut al fet que Pi i Sunyer no continuà treballant sobre el problema amb la concentració dels anys 1904 i 1905. És possible que abandonés el problema perquè havia avançat tant com li era possible i que el progrés ulterior depenia de coneixements sobre la bioquímica cel·lular que aleshores encara no es tenien.

Si és difícil d'avaluar aquest treball en termes científics actuals, és encara més difícil d'avaluar concretament la importància que hagi pogut tenir en l'evolució de l'escola fisiològica de Barcelona. En primer lloc, el treball de Pi i Sunyer sobre la funció renal no fou continuat sinó en forma esporàdica, perquè el problema bàsic de la urèmia fou atacat per altres camins, i la condició urèmica fou paliada o guarida per terapèutiques derivades d'estudis molt diferents dels que hem discutit en aquest text. Aquesta falta de continuïtat no permeté la creació d'una escola de nefrologia. Els conceptes de Pi i Sunyer foren incorporats en el cos de doctrina posterior, però solament com a part de doctrina general, no pas en forma detallada.

Potser el valor més gran d'aquests estudis és el d'exemple. La qualitat de les investigacions, tant conceptual com tècnica, establí unes normes de competència que continuaran a través de tot el treball de l'escola barcelonina de fisiologia. Posen Pi i Sunyer en figura de metge científic. Partint d'observacions clíniques, però no satisfet per l'evidència clínica escarida, necessàriament anecdòtica, difícil de controlar, planteja el problema en termes susceptibles d'estudi per via experimental, i procedeix a planejar experiments que donaran respostes clares a les preguntes de l'investigador: és el tipus d'investigació clínica que ha donat alguns dels èxits més ressonants de la medicina moderna.

És en aquest exemple, en la inspiració que dona, en el camí que assenyalava, que resideix el valor més efectiu d'aquests primers treballs d'August Pi i Sunyer.

BIBLIOGRAFIA

1. BROWN-SÉQUARD et D'ARSONVAL. *Recherches sur les extraits liquides déparés des glandes et d'autres parts de l'organisme*, «Archives de Physiologie», 1891, pàg. 426.
2. A. PI I SUNYER. *Les effets des extraits de rein sur la dépuratión urinaire*, «Revue de Thérapeutique Médico-Chirurgicales», LXXII, pàg. 327 (1905).
3. A. PI I SUNYER. *Sur l'action inhibitoire du sang urémique sur la sécrétion urinaire*, «C. R. de la Société de Biologie», LVIII, pàgs. 775-778 (1905). «Gaceta Médica Catalana», XXVIII, pàg. 417.
4. A. PI I SUNYER. *Sur l'action antitoxique des sucs de rein contre l'inhibition glandulaire rénale par le sang urémique*, «C. R. de la Société de Biologie», LIX, pàg. 274 (1905). «Gaceta Médica Catalana», XXVIII, pàg. 420 (1905).
5. A. PI I SUNYER. *Défaut de l'action du sang urémique sur la pression artérielle*, «C. R. de la Société de Biologie», LX, pàg. 85 (1906).
6. A. PI I SUNYER i J. M. BELLIDO. *Demonstració gráfica dels efectes renals de la sang urèmica*, «Treballs de la Societat de Biologia», V, pàgs. 81-83 (1917).
7. BROWN-SÉQUARD et D'ARSONVAL, «C. R. de l'Académie des Sciences», t. CXV, pàg. 1399, Boston, 1966.