

REVISTA

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 29

ENERO - MARZO DE 1961

1

Director: RAUL PAREDES MANRIQUE, Decano de la Facultad.

Jefe de Redacción: Andrés Soriano Lleras.

Administrador: Rosalba Cufiño.

COMITE EDITORIAL:

Luis Guillermo Forero Nougues, Andrés Soriano Lleras, Alberto Albornoz Plata, Ernesto Andrade Valderrama, Enrique Núñez Olarte, Carlo Federici Casa, Ernesto Osorno Mesa, Januario Galindo, Guillermo León Restrepo Isaza, Humberto Roselli.

Dirección: Facultad de Medicina. Ciudad Universitaria. Bogotá. Apartado Nacional N° 40.
Tarifa postal reducida. Licencia N° 238 del Ministerio de Comunicaciones.

CONTENIDO :

- ✓ *La Microlitiasis Alveolar Pulmonar en Colombia.* Por Gonzalo Esguerra Gómez.. 3
- ✓ *La actividad de la anhidrasa-carbónica en los glóbulos rojos de tres pacientes colombianos que padecen de Microlitiasis Alveolar Pulmonar.* Por Alfonso Esguerra-Fajardo y F. R. Hunter Ph. D. 23
- Especificidad de la reacción de hemaglutinación en la Artritis Reumatoidea.* Por Hernando Rocha Posada, Jaime Saravia Gómez y Miguel Guzmán Urrego.. 27
- Procedimientos endoscópicos practicados por vía peroral en el Departamento de Endoscopia del Hospital de San Juan de Dios desde mayo de 1956 hasta julio de 1960.* Por Gilberto Rueda Pérez y Roberto López Plata 42

REVISTA

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 29

ENERO - MARZO DE 1961

1

LA MICROLITIASIS ALVEOLAR PULMONAR EN COLOMBIA

POR

GONZALO ESGUERRA GÓMEZ *

Como hasta ahora no se ha publicado nada en Colombia sobre la Microlitiasis Alveolar Pulmonar, aun cuando las primeras observaciones sí fueron presentadas a la Academia Nacional de Medicina²³ y a las Jornadas Radiológicas Colombianas²⁴ y como las tres enfermas que hoy viven continúan en buen estado de salud después de nuestra primera publicación²⁵ hecha en asocio de los doctores Egon Lichtemberger, Armando Santamaría, Lope Carvajal, Benigno Jiménez Peñuela, Edmond Saaibí, A. Rey Barrera, Elio Orduz C. y Alfredo Correa Henao, me ha parecido oportuno hacer un resumen de las observaciones colombianas de esta enfermedad y de los datos clínicos-radiológicos, referentes a ella, con el objeto de que los médicos y en especial los radiólogos colombianos estén en capacidad de diagnosticar, cuando llegue a presentárseles, una Microlitiasis Alveolar Pulmonar.

La enfermedad es rara e interesante. Rara porque no llegan a 50 los casos

publicados hasta ahora. E interesante porque no presenta síntomas clínicos durante un período de muchos años, aun cuando radiológicamente las lesiones estén muy avanzadas y puedan diagnosticarse con precisión por medio de los rayos X.

La enfermedad se caracteriza por la presencia de numerosas y pequeñas calcificaciones, del tamaño de granos de arena, en el interior de los alvéolos pulmonares. Estas calcificaciones están casi siempre libres en los alvéolos, y solamente algunas de ellas tratan de adherirse a sus paredes.

HISTORIA

Comenzaremos por relatar la historia, no de la Microlitiasis, sino de las pacientes vistas en Colombia, ya que su diagnóstico sólo se hizo varios años después de haber examinado la primera de estas enfermas.

En el mes de junio de 1948 se presentó la enferma E. A. al consultorio del doctor Marino Barona para un exa-

* Clínica de Marly. Bogotá, Colombia.

men radiológico. Venía de Bucaramanga y prácticamente no presentaba sintomatología alguna. El doctor Barona²² encontró claras y avanzadas lesiones pulmonares que radiológicamente no pudo clasificar dentro de las enfermedades conocidas. El doctor Barona consultó conmigo, y después de practicarle a la enferma nuevas radiografías, llegué a una conclusión semejante. Ambos campos pulmonares, y en especial las bases, aparecían oscurecidas por numerosísimas y muy pequeñas calcificaciones, del tamaño de granos de arena. Eran diferentes a las lesiones bacilares, de neumoconiosis u otras de las conocidas radiológicamente. Ante esta incertidumbre resolví enviar las radiografías en consulta al doctor M. C. Sosman, de Boston, quien rápidamente me contestó diciendo que él había tenido la ocasión de observar dos casos semejantes en años anteriores, y que ante la imposibilidad de hacer el diagnóstico, los había clasificado como calcinosos pulmonar. Dichos casos eran también asintomáticos como el que acabábamos de consultarle.

Solamente algunos años después nos escribió el doctor Sosman para decirnos que uno de los enfermos vistos por él había muerto, después de sufrir por algún tiempo de un cor pulmonale, y que de los estudios anatomopatológicos se había llegado a la conclusión de que se trataba de la microlitiasis alveolar pulmonar descrita por Hartbitz¹ en 1918 y Schildknecht² en 1932, y cuyo nombre se le debe a Ludwig Puhr³, quien describió el primer caso en 1933. Los otros casos se publicaron después (⁹, ¹¹, ¹⁵, ²¹).

En 1954 nos comunicó el doctor Sosman que había tenido oportunidad de ver 3 hermanos, 2 mujeres y 1 hombre, afectados de Microlitiasis Alveolar Pulmonar. Ante este nuevo hecho que demostraba la existencia de la enfermedad en varios miembros de una

misma familia (⁹, ¹⁰, ¹¹), tratamos inútilmente de comunicarnos con las hermanas de nuestra paciente que vivían en La Mesa de los Santos, cerca de Bucaramanga. La familia constaba de 5 hermanas y de 1 hermano vivos. Otro hermano y los padres ya habían fallecido.

Pero sólo en abril de 1956 tuvo la oportunidad el doctor Benigno Jiménez Peñuela de examinar de nuevo a la primera enferma, cuyas lesiones, de acuerdo con las radiografías, habían avanzado muy notoriamente. Aprovechó para examinar a una de las hermanas que la acompañaba (T. A.), quien resultó afectada también de Microlitiasis.

Estos dos primeros casos figuran con los números 13 y 14 en el estudio publicado por el doctor Sosman y colaboradores en *The American Journal of Roentgenology Radium Therapy and Nuclear Medicine* en julio de 1957¹¹.

En junio de 1956 se presentó a Bucaramanga otra de las hermanas, quien padecía de un cor pulmonale, y al examinarla radiológicamente se encontró una microlitiasis alveolar en un estado mucho más avanzado que el de sus hermanas. Al mismo tiempo se hicieron radiografías en otra de las hermanas, quien gozaba de buena salud, y se comprobó también que padecía de la misma enfermedad, pero en un período menos avanzado. La primera de estas enfermas murió en julio de 1957, y el resultado de la autopsia se encuentra en la observación número 4. Los exámenes radiológicos de la otra hermana casada y del hermano, fueron negativos.

HISTORIAS CLINICAS

Antecedentes familiares. El padre murió en el año de 1943, de peritonitis, a la edad de 72 años. Nunca fue examinado radiológicamente. Tiene dos

mediohermanos que gozan de buena salud y no han sido examinados.

La madre murió en 1935, a los 58 años, de anemia, por metrorragia. No fue examinada radiológicamente. No tiene hermanos vivos.

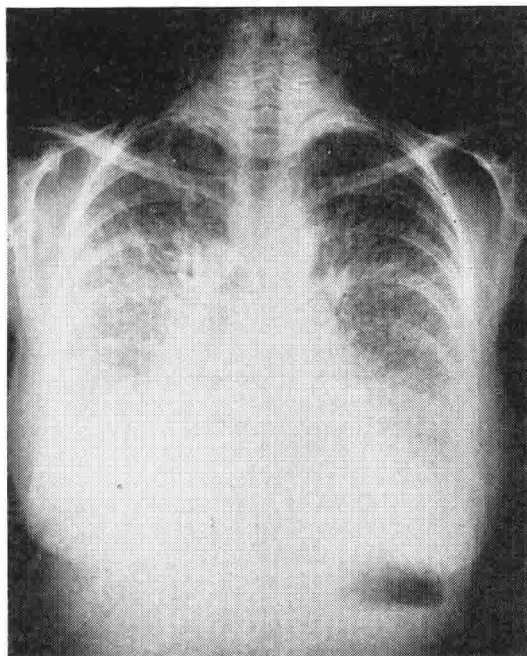
Este matrimonio vivía en una casa de campo situada en La Mesa de los Santos, cerca de Bucaramanga (Santander). Este sitio es de un clima constante muy agradable, entre 18 y 20 grados, a una altura de 1.700 metros sobre el nivel del mar. El terreno es muy árido y de escasa vegetación. El agua de beber se obtiene de pequeños manantiales. En las vertientes de dicha meseta abundan los minerales, especialmente el yeso, caolín, hierro y barita, algunos de los cuales se encuentran actualmente en explotación.

De este matrimonio hubo siete hijos (cinco mujeres y dos hombres) los cuales nacieron todos allí.

El mayor de los hijos (hombre) murió en 1931 de un accidente cerebral, a la edad de 32 años. No fue examinado radiológicamente. De los seis restantes (un hombre y cinco mujeres) se encontraron cuatro de las mujeres afectadas de microlitiasis. La mayor de ellas murió de 51 años (caso número 4) en julio de 1957. Las otras tres tienen hoy 52, 50 y 45 años, respectivamente. El hombre tiene 57 años, goza de buena salud y es radiológicamente normal. Es casado y tiene siete hijos que no han sido examinados. La mujer que se encuentra sana tiene 46 años, es casada y no tiene hijos. En 1916, es decir, cuando tenía dos años de edad, dejó de vivir en La Mesa de los Santos.

Las cuatro enfermas, incluyendo la que murió, han vivido siempre en la casa paterna.

Fig. 1. Caso 1 (E. A.)
Radiografía torácica
tomada en junio 28
de 1948. Innumera-
bles calcificaciones
del tamaño de gra-
nos de arena en am-
bos campos pulmo-
nares, pero más no-
torios en las bases.



CASO NUMERO 1

E. A. (40 años). En el primer examen que se le hizo a esta enferma en 1948, época en que se le descubrió la enfermedad, se encuentran los siguientes datos: la enferma vive a la orilla de un camino sin asfaltar, que por consiguiente levanta mucho polvo al paso de los automóviles. Hace 12 años tuvo un cólico abdominal fuerte con discreta hematuria, que hizo pensar en un cólico renal. Desde entonces ha presentado de vez en cuando dolores abdominales. Buen apetito. Sin tos ni fatiga. No ha trabajado en ninguna industria, ni en minas. Regla normal. Ha perdido peso en los últimos años.

Exámenes radiológicos. Las radiografías tomadas en esa época muestran numerosísimas imágenes de densidad cálcica, del tamaño de granos de arena, uniformemente distribuidas sobre ambos campos pulmonares desde la cima hasta las bases. Hay espesamiento de la cisura interlobar menor del lado derecho y se observan imágenes lineares que se extienden radialmente a partir de los hilios, especialmente en el lóbulo superior derecho, algunas de las cuales llegan hasta la periferia. Parece tratarse de depósitos calcáreos contra los vasos y los bronquios. Los contornos cardíacos están casi siempre completamente borrados por la imagen densa del proceso pulmonar. No se pueden limitar los contornos diafragmáticos. Hay una cal-

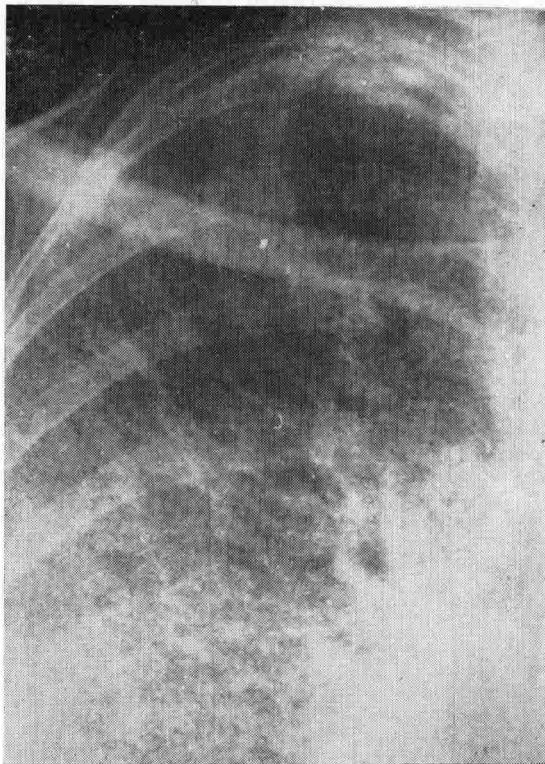


Fig. 2. Caso 1. (E. A.) Pulmón derecho con mayor aumento. Disposición de las calcificaciones contra los vasos pulmonares. Espesamiento de la cisura menor interlobar.

cificación de las paredes del cayado aórtico. Las calcificaciones alcanzan a limitarse a través de la cámara de aire gástrica. (Figuras 1 y 2).

En el segundo examen verificado en abril de 1956 (tenía 48 años), los campos pulmonares aparecían en las radiografías casi completamente oscurecidos en su mitad inferior. Sólo en la porción superior de ambos campos pulmonares se apreciaba la imagen aérea pulmonar en medio de las calcificaciones típicas de la microlitiasis. Estas calcificaciones estaban más agrupadas entre sí y eran mucho más numerosas que en el primer examen. El proceso era más aparente del lado derecho. Existía una zona clara, de dos centímetros de diámetro, desde la región de la bifurcación de la tráquea hasta la base, en donde no se apreciaban concreciones calcáreas. La invasión pulmonar era indudablemente

mucho mayor que en las radiografías tomadas en 1948. (Figura 3).

El examen clínico demostró entonces un estado aparentemente normal, exceptuando un fibroma uterino asintomático. Las radiografías del aparato urinario fueron negativas para litiasis.

Exámenes de Laboratorio. Orina: densidad, 1.010. pH: 5 albúmina y glucosa: negativos. Sangre: calcio total: 4,9 mg. por ciento (normal: 4, 2-5.1). Colesterol: 190 mg. por ciento. Glicemia: 80 mg. por ciento. Azohemia: 31.2 por ciento. Glóbulos rojos: 5.600.000. Hemoglobina: 15, 7 g.-108 por ciento. Hematocrito: 54 por ciento. Glóbulos blancos: 8,000. Fórmula leucocitaria normal. Sedimentación: 39,0 mm. en una hora.

Un nuevo examen clínico verificado en julio de 1956 mostró disnea de grandes esfuerzos y a veces de medianos, con muy ligera cianosis de labios, orejas y dedos.

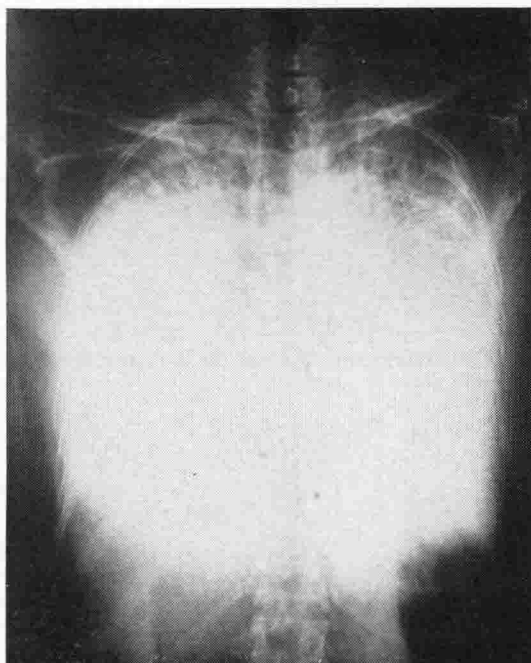


Fig. 3. Caso 1. (E. A.) Radiografía torácica tomada en abril de 1956, 8 años después de la primera. La paciente está todavía asintomática, a pesar de que el avance de las lesiones es muy notorio.

En enero de 1957 se le hizo a la enferma una histerectomía por el fibroma uterino. La operación fue muy bien tolerada. El resultado de los electrocardiogramas hechos en julio de 1956 y en enero de 1957 fue sensiblemente igual y dentro de los límites de la normalidad. Unicamente hay que señalar ondas P en D² y D³ altas y acuminadas, y A Q R S desviado hacia la izquierda. (Figura 4-A).

Cuarenta y ocho kilos; 1.59 m. de estatura. Pelo rojo. Piel blanca. Nerviosa. Enflaquecida. Pulso carotídeo rítmico, igual y homocroto, 75 por minuto. Tensión arterial: 140/85. Ruidos cardíacos normales. Auscultación del tórax normal. Tórax como en "quilla", pero sólo en la parte inferior. Es simétrico y redondeado, pero prominente. No se ve ni se palpa el ápex. Cianosis muy discreta de labios y lengua. Disnea de grandes esfuerzos y a veces de medianos.

CASO NUMERO 2

T. A. Mujer soltera de 46 años. Descubierta la enfermedad por un examen radiológico del tórax, en abril de 1956. El examen clínico no reveló ninguna anormalidad. Tuvo fiebre tifoidea en 1931 y apendicitis aguda en 1952. Se queja de frecuentes dolores de cabeza.

Exámenes de laboratorio. Orina: densidad, 1.010. Albúmina y glucosa, negativos. Cristales de uratos 2 + en sedimento. Sangre: colesterol: 150 mg. por ciento. Azohemia, 28,6 mg. por ciento. Glóbulos rojos: 5.300.000. Hemoglobina: 14,5 g. (100 por ciento). Hematocrito: 50 por ciento. Glóbulos blancos y fórmula leucocitaria, normales. Glicemia: 90 mg. por ciento. Calcio: 4,8 mg. por ciento (normal 4, 2-5, 1). Sedimentación: 30 mm. en una hora.

Examen radiológico. Las radiografías mostraron una difusa y fina densidad moteada en toda la extensión de ambos pulmones, desde los ápices hasta las bases, más marcada en la por-

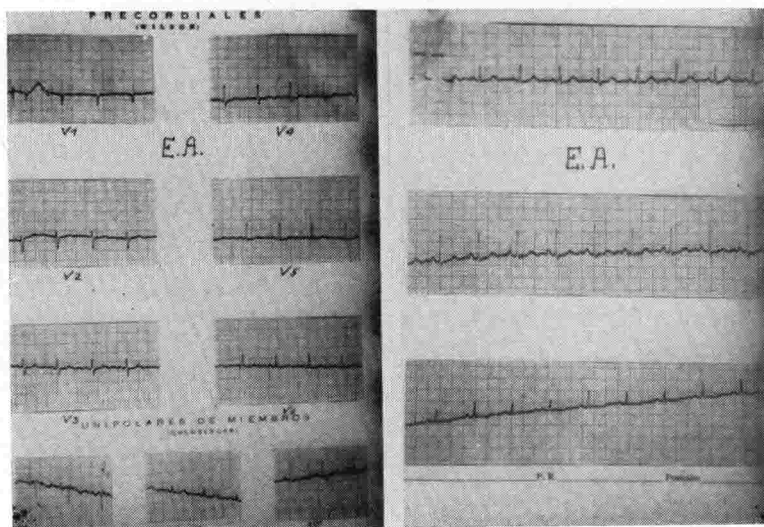


Fig. 4. Caso 1. (E. A.). Electrocardiograma dentro de límites normales, pero con ondas P altas y acuminadas en D2 y D3, y desviación AQRS hacia la izquierda.

ción inferior media de ambos pulmones. La densidad de estas áreas era tan grande que no se limitaban ni el diafragma ni la imagen cardíaca. Los pulmones muy densos y calcificados podían verse a través de la sombra abdominal superior. El árbol vascular normal pulmonar estaba completamente obscurecido. El arco aórtico se alcanzaba a limitar en las radiografías. Ambos lóbulos superiores presentaban un fino reticulado entre los gránulos calcificados. Huesos normales. Radiológicamente se trataba de un caso avanzado de microlitiasis, pero un poco menos que el caso número 1 en el primer examen de 1948. Existía también, como en el caso número 1, espesamiento de la cisura interlobar menor. (Figura 5).

Examinada nuevamente en julio de 1957 no se encontró variación en la imagen radiológica. Los datos clínicos fueron los siguientes, en esta ocasión: 45.500 kg. 1.51 m. de estatura. Mu-

jer delgada (sin panículo adiposo). La disnea y la cianosis son menos notorias. Mente clara. Ochenta pulsaciones. Auscultación cardiopulmonar normal. El tórax muestra ligera prominencia simétrica y redondeada en la parte inferior de la cara anterior. Tensión arterial: 130/80. Radiografía simple de abdomen negativa para cálculos urinarios. El electrocardiograma es semejante al caso número 1.

CASO NUMERO 3

M. A. Mujer soltera de 41 años. Apendicectomía y flebitis de la pierna izquierda hace 7 años. Se descubre la enfermedad por examen radiográfico en julio de 1956. Se queja de neuralgias en la espalda. No presenta ninguna sintomatología subjetiva. Mujer pequeña, bien desarrollada, con predisposición a la obesidad. Aspecto físico normal. No se aprecian cianosis ni disnea. 55,500 kg. 1.55 m. de

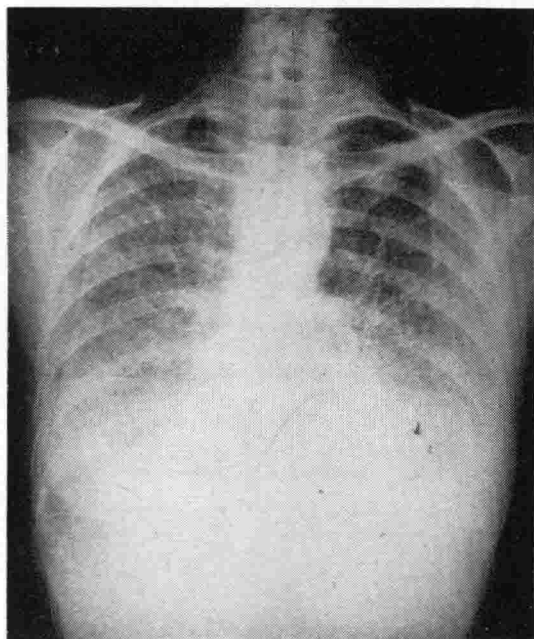


Fig. 5. Caso 2. (T. A.) Radiografía torácica tomada en abril de 1956. Lesiones un poco menos avanzadas que el caso número 1 en 1948. Espesamiento de la cisura interlobular menor.

estatura. Piel blanca. Pelo castaño. Pulso, 100 por minuto. Revoluciones cardíacas rítmicas, iguales, homocrotas. Ruidos cardíacos normales. La auscultación del tórax es normal, lo mismo que la palpación y percusión. No existe deformación torácica. El examen de los otros órganos es normal.

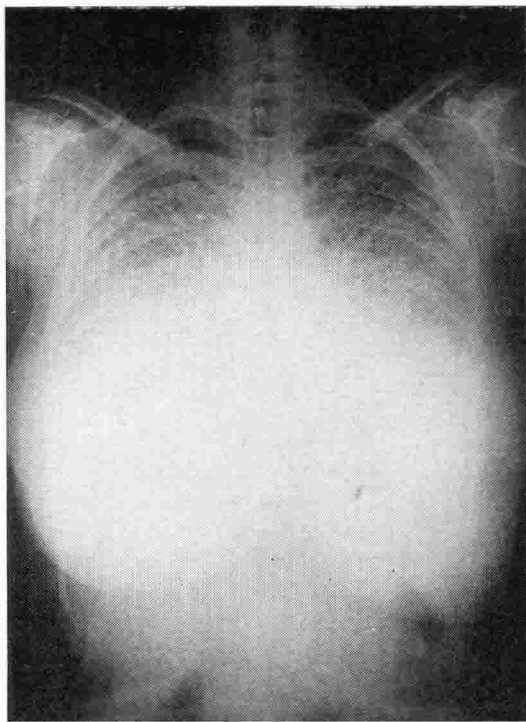
El electrocardiograma hecho en 1957 podría considerarse normal. Muestra, sin embargo, ondas P en D² y D³ altas y acuminadas y A Q R S desviado hacia la izquierda, semejante al del caso número 1, en que la enfermedad está mucho más avanzada.

En nuevo examen clínico se encuentra disnea de grandes esfuerzos y cianosis, un poco más notorias de lo que son ahora en el caso número 1, en

que la enfermedad está radiológicamente mucho más avanzada.

Examen radiológico. Este examen mostró la imagen típica de una microlitiasis alveolar pulmonar avanzada, con numerosas y pequeñas calcificaciones del tamaño de granos de arena, unas circulares y otras ovalares, distribuidas en toda la extensión de los campos pulmonares, pero más notorias en la mitad inferior de ambos lados. La opacidad de las bases era tan notoria que no se podían distinguir ni los límites del diafragma ni los contornos cardíacos. Del hilio partía una serie de arborizaciones divergentes, rodeadas por las pequeñas calcificaciones, que se extendían hasta la periferia. El botón aórtico no podía limitarse. Existía también una pleuritis de la cisura interlobar menor (figura 6). El

Fig. 6. Caso 3. (M. A.) Radiografía torácica tomada en julio de 1956. Imagen radiológica típica de microlitiasis, un poco más avanzada que en el caso 2. Se aprecia espesamiento de la cisura interlobar menor.



caso estaba un poco más avanzado que el número 2.

CASO NUMERO 4

I. A. Mujer soltera de 50 años de edad, fue examinada radiológicamente por vez primera en junio de 1956. Hasta ese momento había sido tratada para insuficiencia cardíaca, en varias oportunidades, en los últimos 6 años. En el primer examen hecho entonces le dijeron que sufría hipertensión arterial y por este motivo sus hermanas hablaban de una hermana que sufría de hipertensión.

Hace alrededor de 10 años se inició disnea, que en un principio fue de grandes esfuerzos, y progresivamente llegó a ser de decúbito hace 2 años. Presenta cianosis de tegumentos, que nota claramente desde hace 2 años. Dolor precordial, la mayor parte de las veces relacionado con el esfuerzo,

pero en oportunidades espontáneo, con irradiación la mayor parte de las veces al dorso, al cuello y al hombro izquierdo, de unos minutos de duración, la mayoría de las veces. En ocasiones el dolor se prolonga hasta por media hora y se acompaña de sensación angustiosa. Edema maleolar vespertino, por primera vez hace 6 años. Desaparece con tratamiento. Actualmente es permanente; cefaleas sin horario fijo. Tos seca o con expectoración muy pobre y de tipo mucoso. La tos aumenta por la noche durante el decúbito. Disuria. Disminución del volumen total de orina. Está menstruando.

Como antecedente tuvo herpes Zoster a los 20 años y le repitió hace 5 años. Erisipela en la pierna derecha hace 7 años.

Mujer pequeña, rechoncha, fuertemente cianótica, con disnea que se acentúa al hablar. Mente clara. Opti-

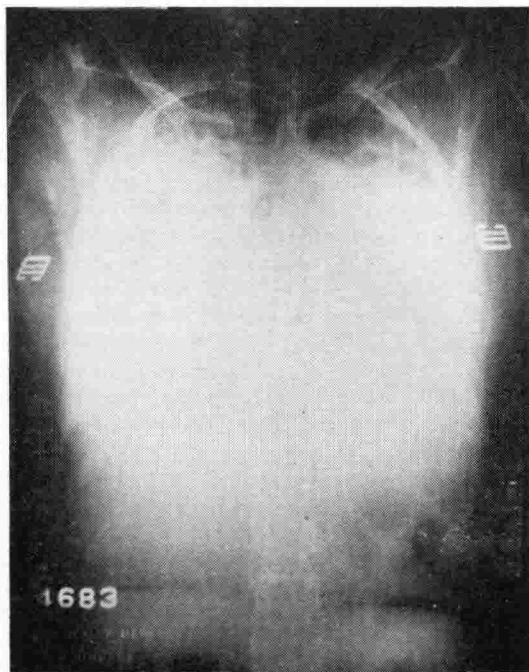


Fig. 7. Caso 4. (I. A.) Radiografía torácica tomada 1 año antes de morir. Las calcificaciones sólo son apreciables en los 2 primeros espacios intercostales a la derecha y los 3 primeros a la izquierda. La opacidad es uniforme y completa en el resto de los campos pulmonares y, por lo tanto, no se puede limitar la imagen cardíaca.

mista. 52,500 kg., 1.44 m. Complexión débil. Conjuntivas inyectadas, cianosis.

Cianosis de lengua y labios. Semisentada hay ingurgitación de las yugulares. Pulso carotídico rítmico igual y homocroto; 110 pulsaciones por minuto.

La porción anterior e inferior del tórax es prominente y redondeada. Las costillas inferiores tratan de proyectarse hacia adelante en su parte anterior.

Revoluciones cardíacas rítmicas, con ritmo de galope presistólico, 110 por minuto. Acentuación del segundo tono en el segundo espacio intercostal izquierdo. Hay pequeño fenómeno soplaante sistólico en ápex, que no borra ningún ruido, no se irradia y ocupa el mesosítole. Cianosis de dedos. No hay hipocratismo.

El hígado se palpa dos dedos por debajo del borde costal en la línea media clavicular. Es doloroso.

Miembros inferiores con edema hasta las rodillas. Tensión arterial, 140/90. Terapéutica empleada: Digital Diamox, Davasal. La enferma continuó digitalizada hasta su muerte.

Examen radiológico. El examen radiológico mostró un obscurecimiento completo de los tres cuartos inferiores del hemitórax, en donde no se podían limitar ni los diafragmas ni la imagen cardioaórtica, y tampoco se apreciaban calcificaciones. Unicamente en las cimas y las zonas infraclaviculares se veían pequeñas y numerosas calcificaciones del tamaño de granos de arena, un poco más notorias del lado derecho. La claridad de la tráquea y su bifurcación eran bien aparentes. La pleura se veía notoriamente densa y con un espesor de 2 mms. en la parte externa y superior de ambos lados, pero especialmente del derecho. Las calcificaciones visibles eran radiológicamente típicas de microlitiasis. El aspecto óseo era normal. (Figura 7).

En estos momentos y además de la microlitiasis alveolar, se hizo el diagnóstico de un cor pulmonale, con insuficiencia cardíaca congestivo-venosa e insuficiencia coronaria.

El electrocardiograma corroboró el diagnóstico de cor pulmonale. Había desviación de A Q R S a la derecha (+ - 80). (Figura 8-A).

Poco tiempo después sufrió una gripe, la cual no alteró su estado general. Luégo se ensayó por un mes Meticortelone en dosis de 15 mg. diarios, sin que se modificara favorablemente ni se agravara el cuadro clínico.

En julio de 1957 la enferma se agravó bruscamente, y por espacio de 7 días estuvo con una máscara de oxígeno casi permanente, pues la asfixia y la cianosis no le permitían permanecer sin oxígeno por más de 10 minutos. Muy seguramente este episodio final fue ocasionado por la trombosis de una de las ramas de la arteria pulmonar y el infarto pulmonar encontrados en la autopsia.

ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

Se enviaron para su estudio fragmentos del corazón y de los pulmones a dos laboratorios: Instituto de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de San Juan de Dios.

Por razones de conveniencia para la publicidad se hace una descripción conjunta basada en las descripciones hechas en los dos laboratorios.

Corazón.—En uno de los laboratorios no se obtuvo el peso y por lo tanto no se puede dar esta cifra. En general se observa marcada hipertrofia del músculo, especialmente de las cavidades derechas. El ventrículo derecho mide 0.7 cm. de espesor (normal 0.2 a 0.3 cm); el ventrículo izquierdo, 1.5 cm. (normal 0.8 a 1 cm.); la cir-

cunferencia del anillo pulmonar es de 6.5 cm. (normal 8.5 cm.). Los músculos papilares también son gruesos e hipertróficos. Las hojillas de las valvas son en general normales, excepto las de la mitral que tienen bordes engrosados. El miocardio es firme y pálido, el endocardio parietal no muestra alteraciones. En el epicardio de la cara posterior se aprecia una placa de color blanco nacarado que mide 2 cm. en su mayor diámetro. Las arterias coronarias muestran pequeño número de placas ateromatosas que no disminuyen la luz.

Pulmones.—Derecho, peso, 630 g. (normal 360 a 570 g.), izquierdo, 598 g. (normal, 325 a 480 g.). Los caracteres de ambos son tan semejantes que serán descritos en conjunto. Ambos son de tamaño normal pero de peso muy aumentado. Exteriormente presentan pleura con punteado hemorrágico y con algunos restos de adherencias, especialmente hacia los vértices. A la palpación llama la atención

el notorio aumento de la consistencia de los órganos y la disminución de la crepitación, la cual sólo está medianamente conservada en los lóbulos superiores. Al corte el parénquima muestra un aspecto muy homogéneo y es muy firme, rosado amarillento, y presenta muy escasa crepitación, y al pasar el cuchillo se obtiene la impresión de pasar sobre un papel de lija y se aprecia la existencia de multitud de pequeñas granulaciones que recuerdan fincs grancs de arena. (Figuras 9 y 10). Las arterias pulmonares muestran algunos trombos en vía de organización y en el lóbulo inferior izquierdo se encuentra una zona triangular y hemorrágica de 2,5 cm. de diámetro, que recuerda un pequeño infarto. Las paredes arteriales se encuentran ligeramente engrosadas y presentan algunas placas de ateroma. Los bronquios no muestran alteraciones. En el hilio del pulmón derecho se encuentran pequeños ganglios antracóticos.

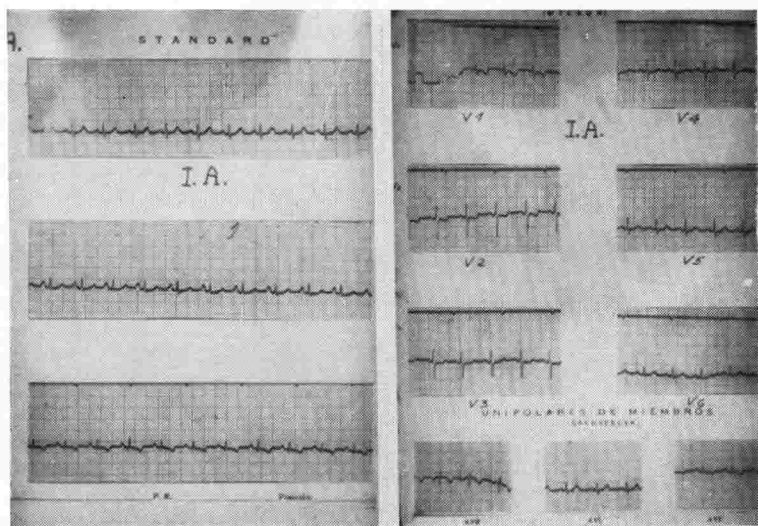


Fig. 8. Caso 4. (I. A.). Electrocardiograma que corrobora el diagnóstico de Cor Pulmonale.

DESCRIPCION MICROSCOPICA

Corazón.—Las fibras del miocardio, especialmente las del ventrículo derecho, muestran un severo grado de hipertrofia. (Figura 12). Además, estas fibras contienen abundante pigmento de desgaste. Hay edema intersticial y ligero aumento del tejido conjuntivo, el cual en algunos sitios está infiltrado por pequeña cantidad de células inflamatorias mononucleares. Hay congestión e hipertrofia de la pared de algunas arterias de pequeño calibre. No hay evidencia de enfermedad reumática, aunque cortes de las valvas mitrales revelan focos de necrosis fibrinoide del colágeno. La arteria coronaria dere-

cha es de pared gruesa y muestra lipófagos y presencia de pequeños espacios capilares en la capa media con focos de hemorragia intersticial.

Pulmones.—Los cortes practicados en diferentes sitios de estos órganos muestran todos el cuadro típico de la microlitiasis alveolar. Prácticamente todos los alvéolos contienen en su interior concrecimientos con forma de bulbo de cebolla, es decir, que están constituidos por láminas concéntricas de material de apariencia calcárea. (Figuras 11, 13, 14, 15 y 16). Son de tamaño muy variado y se hallan casi siempre libres dentro de la luz alveolar, aunque esto puede ser un defecto de preparación; se ven sitios donde estos

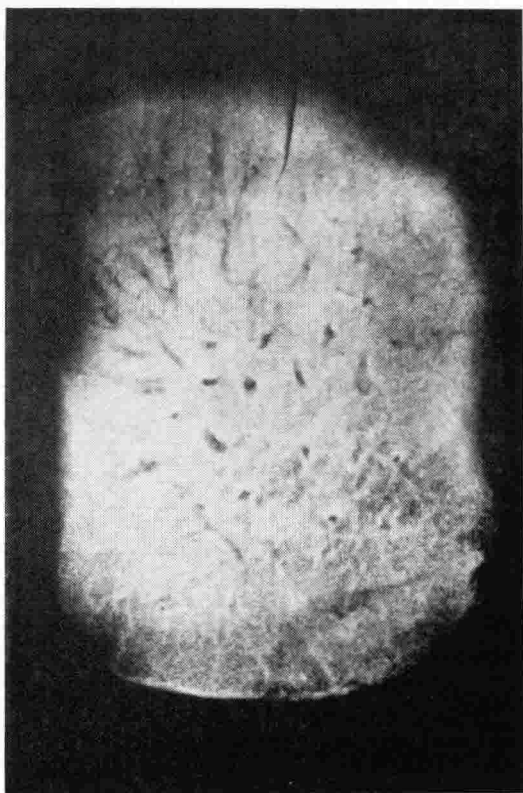
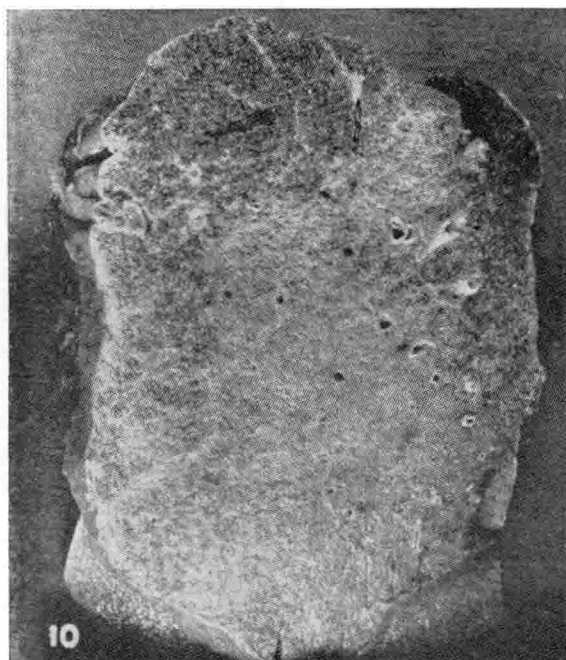


Fig. 9. Caso 4. (I. A.)
Pulmón izquierdo seccionado.

Fig. 10. Caso 4. Superficie de sección del pulmón izquierdo.



microlitos o calcosferitas se encuentran en íntimo contacto con la pared alveolar.

También se encuentran formaciones óseas de bordes dentados, constituidos por substancia ósea de arquitectura habitual. (Figuras 11 y 13). Algunas encierran ocasionalmente uno o varios microlitos. El revestimiento alveolar está generalmente aplanado pero muchas de las paredes alveolares mismas muestran aumento de espesor por aumento del tejido conjuntivo fibroso. En algunos alvéolos no ocupados por los microlitos se encuentran abundantes células descamadas con aspecto de macrófagos y aun algunas células gigantes multinucleares. Vasos y capilares sanguíneos están ingurgitados por sangre.

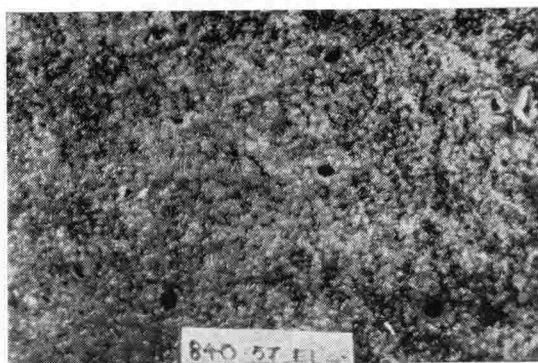
Un corte muestra un trombo en organización en una rama de mediano calibre de la arteria pulmonar y en otro se encuentra una zona de infarto

del parénquima, con destrucción parcial de las paredes alveolares. Los bronquios son de características normales y las arterias pulmonares de pequeño calibre no presentan sino muy moderado engrosamiento de las paredes. No se aprecian fenómenos inflamatorios aunque se ven algunos pequeños acúmulos linfoides. Las pleuras están muy ligeramente engrosadas y dejan ver muy marcada congestión subpleural.

DIAGNOSTICO

Microlitiasis alveolar pulmonar bilateral. Trombosis de rama de mediano calibre de la arteria pulmonar izquierda. Infarto pulmonar izquierdo (pequeño). Hipertrofia cardíaca, especialmente del corazón derecho (cor pulmonale crónico).

Fig. 11. Corte de la superficie del pulmón izquierdo.



COMENTARIOS

La imagen radiológica encontrada en estos cuatro casos es semejante a la descrita en todas las observaciones presentadas hasta ahora de microlitiasis alveolar. Unicamente llamamos la atención al hecho de que en tres de las enfermas se aprecia un espesamiento pleural sobre la cisura interlobar menor. Como en las radiografías tomadas a la última enferma, que murió, la opacidad encontrada sobre los tres cuartos inferiores de ambos pulmones es tan grande, que no es posible decir si existe esa pleuritis, que fue constante en las otras pacientes.

Los hallazgos de la autopsia concuerdan en un todo con las descrip-

ciones anatómicas e histológicas hechas anteriormente en esta enfermedad (⁸, ¹¹, ¹⁴) sin que podamos agregar nada distinto a lo descrito hasta ahora en estudios similares.

El haber encontrado la enfermedad en cuatro hermanas, corrobora una vez más la ocurrencia familiar de la microlitiasis. Siete casos familiares han sido descritos hasta la fecha (⁹, ¹¹). Tres casos de tres miembros de la misma familia, dos de ellos en hermanos, y el otro en dos hermanos, hombre y mujer, y en un hijo de ésta. Dos casos, ambos en dos hermanos. Y finalmente una familia de cuatro hermanas, que es el más numeroso encontrado hasta la fecha. Como dos de nuestras observaciones figuraban ya en los casos ci-

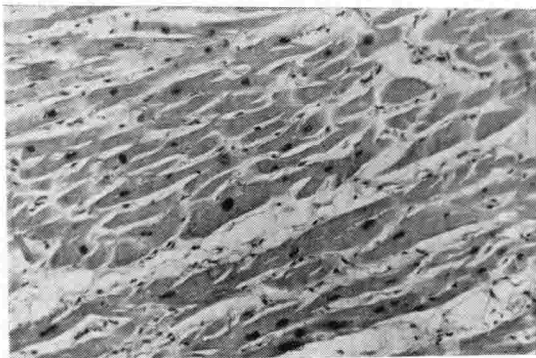


Fig. 12. Hipertrofia de las fibras musculares del miocardio.
XC 95.

tados por el doctor Sosman, tenemos que agregar ahora los otros dos, quedando así un grupo de cuatro hermanas, es decir, el segundo que llega a cuatro pacientes, coincidentalmente también mujeres. Y decimos coinci-

dencialmente porque de los 23 casos citados por el doctor Sosman y colaboradores, los dos que hoy agregamos a éstos, y los 22 publicados anteriormente, se encuentran 21 hombres y mujeres, es decir, un número más o me-

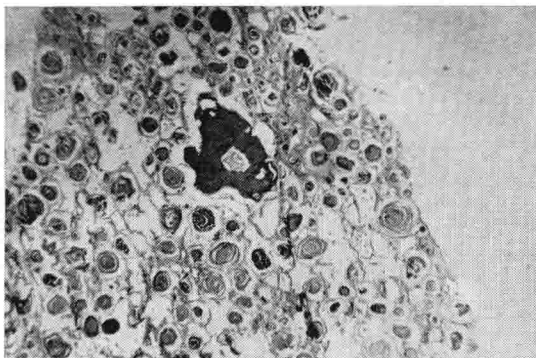


Fig. 13. Microlitos y tejido óseo en el pulmón. XC 45.

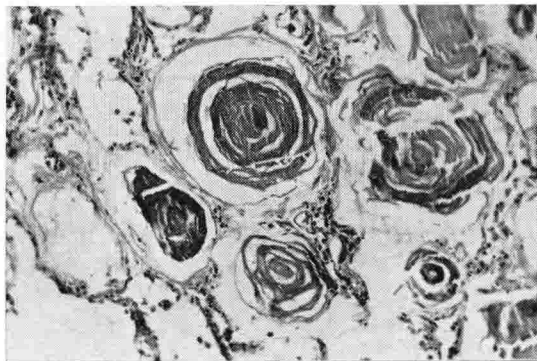
nos igual de ambos sexos. Después de nuestro último artículo se han publicado dos casos más, uno de ellos de Argentina y el otro de Jamaica (²⁶, ²⁷).

Las lesiones más avanzadas se encontraron en la mayor de las enfermas; seguían en intensidad la de la que le seguía en edad, pero en las dos últimas hermanas dichas lesiones aun cuando menos avanzadas que en las primeras, eran más notorias en la menor. Por lo tanto no puede decirse, como pudo suponerse por el estudio de las dos pacientes mayores, que la en-

fermedad aparezca más o menos a la misma edad, lo cual explicaría el distinto grado de evolución, de acuerdo con la edad. La segunda de las enfermas presentaba en 1956 una imagen radiológica muy semejante a la de su hermana tomada en 1948, y esta enferma sólo era dos años menor.

La enfermedad se descubrió en nuestras enfermas a los 40, 41, 46 y 50 años, respectivamente, es decir, como la mayoría de los señalados hasta ahora, que lo han sido entre los 31 y 50 años. Conviene recordar que se han

Fig. 14. Calcosferitas y estroma con discreta infiltración mononuclear.



señalado casos, todavía asintomáticos, de 6, 8, 10 y 12 años de edad. (¹⁰, ¹¹, ¹⁶, ¹⁷).

La ninguna o casi nula sintomatología de estos pacientes, con una imagen radiológica que desconcierta por lo avanzado de las lesiones, se corrobora en las tres pacientes que aún viven. En una visita de cortesía hecha recientemente por tres de nosotros a Bucaramanga a La Mesa de los San-

tos (octubre 19 de 1957) tuvimos la sorpresa de encontrarlas en un estado de salud completamente en desacuerdo con las imágenes radiológicas. Dos de ellas, incluyendo el caso número 2 que es el más avanzado, caminaban ágilmente sin que pudiéramos apreciar ni disnea ni cianosis de la cara y las manos. Solamente en la menor, cuyas lesiones son menos avanzadas que las del caso número 1, apreciamos disnea

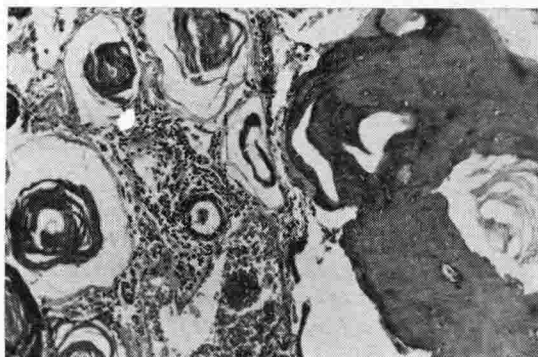


Fig. 15. Microlitos y tejido óseo en el pulmón XC 95.

de medianos esfuerzos y discreta cianosis. Y en 1960 el estado de las tres pacientes no ha variado.

El aspecto exterior de estas pacientes no correspondía, por lo tanto, a la extensión de las lesiones pulmonares. Únicamente nos llamó la atención que las dos hermanas que parecían en mejor estado de salud eran mucho más

delgadas que la otra. Esta última tenía una constitución semejante a la que murió, después de sufrir de disnea y cianosis por varios años.

Y queremos hacer hincapié en que ninguna de estas tres enfermas tose, ni se ha quejado nunca de este síntoma, porque consideramos que en la microlitiasis la tos no se presenta sino

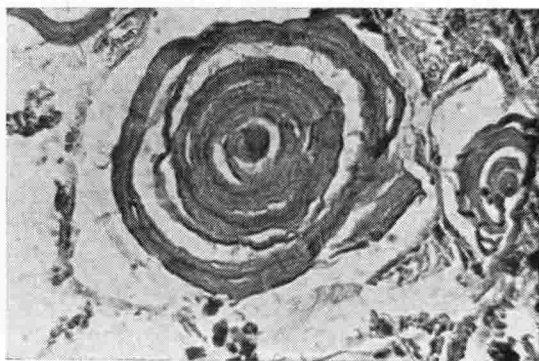


Fig. 16. Calcospherita vista con gran aumento XC 650.

cuando sobreviene el cor pulmonale, como en el caso número 4, o cuando la lesión se halla asociada a otra enfermedad broncopulmonar.

Los estudios electrocardiográficos demuestran que desde un principio existe sufrimiento miocárdico que se traduce en las ondas P del electrocardiograma. Este sufrimiento miocárdico nos parece de etiología obscura. A primera vista sería de esperar una notable hipertensión del pequeño circuito, del tipo sistólico, con aumento notable del segundo tono de la pulmonar; desviación de A Q R S a la derecha; R altas en V1 y S, profunda en V6, y los consiguientes cambios de S-T y T. Y en cambio, vemos todos los trazos, excepto el del caso número 4, que ya presentaba un cor pulmonale con eje eléctrico tendiendo hacia la izquierda y precordiales prácticamente normales. La morfología de las P es de aquellas que se han descrito (Peñaloza y colaboradores, México) cuando disminuye la saturación del oxígeno arterial en más del 71% y menos frecuente, cuando la tensión sistólica ventricular derecha llega a sobrepasar los 130 mm. de Hg.

Y finalmente nos ha quedado el interrogante de que no solamente se trate de una enfermedad de naturaleza familiar, sino que pueda existir un segundo factor externo desconocido, que se halle en el medio ambiente y que podría actuar como factor desencadenante de la enfermedad, en un organismo previamente predispuesto. Esta sospecha se fundamenta en el hecho de que las cuatro pacientes afectadas de microlitiasis, o de "pulmón pétreo", como han querido llamarlo en esa región, han nacido y vivido siempre en el mismo ambiente, en la misma casa y con un régimen de vida semejante. Y que los dos hermanos sanos hayan abandonado la casa paterna, el uno en 1923, cuando tenía

20 años, y el otro en 1916, de dos años de edad.

Sin embargo, en numerosos exámenes radioscópicos y radiográficos que se han hecho a los habitantes de esa región, en algunos de ellos que han vivido en la misma casa, no se ha encontrado ninguno afectado de esta enfermedad.

También se examinó el agua de una fuente, de la cual han bebido siempre estas enfermas, tanto antes como después de filtrada, para llegar a la conclusión de que las características que presentaba eran enteramente satisfactorias, de acuerdo con las normas de potabilidad química para las aguas de consumo, sin elemento alguno objetable para la salud de sus consumidores.

Los resultados de estos análisis fueron los siguientes:

	Cruda. 7.0 mg/lit.	Filtrada. 8.0 mg/lit.
Valor pH		
Alcalinidad fenol (CaCO ₃)	0.0	0.0
Alcalinidad total (CaCO ₃)	12	45
Bióxido de carbono libre (CO ₂)	2.5	1.0
Dureza total (CaCO ₃)	2.3	2.8
Calcio (Ca)	0.9	1.0
Magnesio (Mg)	0.02	0.07
Hierro total (Fe)	1.4	0.1
Bicarbonatos (HCO ₃)	15	55
Carbonatos (CO)	0.0	0.0
Cloruros (Cl)	5.0	5.0
Sulfatos (SO ₄)	1.2	1.2
Nitratos (NO ₃)	0.16	0.18

Observaciones.—Los resultados anteriores indican que el agua cruda del pozo tiene reacción neutra, con alcalinidad total relativamente reducida, y

que puede clasificarse como sumamente blanda. Además, con excepción de un ligero exceso en su contenido de hierro, puede decirse que dicha agua posee un grado de mineralización total, extremadamente bajo, ya que la concentración de cada uno de los demás elementos y sales es casi insignificante. Esto le imparte, naturalmente, un poder disolvente muy pronunciado.

En cuanto al agua filtrada se observa que, fuera de un notorio mejoramiento en su aspecto físico, hay un incremento apreciable en la alcalinidad y el valor pH producido posiblemente por acción disolvente sobre el material del filtro, así como la consiguiente reducción en el contenido de hierro por retención de los hidratos férricos, todo lo cual mejora considerablemente sus condiciones de potabilidad.

Hace dos años el doctor Alberto Mejía Díaz Granados presentó a la Sociedad Colombiana de Radiología las radiografías de un enfermo que sufría de una tuberculosis pulmonar, pero que por la imagen radiológica padecía también de Microlitiasis. Este enfermo murió algún tiempo después, y esa observación será publicada próximamente por el doctor Mejía ²⁸.

RESUMEN

I. Se presentan los cuatro primeros casos de microlitiasis alveolar pulmonar, familiar, estudiados en Colombia, S. A., uno de ellos comprobado con la autopsia. Se trata de 4 hermanas en una familia de 7 (dos hombres y cinco mujeres).

II. Tanto la radiología como la clínica, la evolución y los estudios anatomopatológicos coinciden con los señalados en esta enfermedad.

III. Se llama la atención a la frecuencia de un espesamiento pleural de la cisura menor interlobar y a la au-

sencia de tos, mientras no se presenta el cor pulmonale.

IV. La imagen electrocardiográfica es en los momentos finales de un cor pulmonale. Los trazos durante el larguísimo período de estado no muestran en los complejos ventriculares un claro daño miocárdico (excepto un muy discutible bloqueo del haz de Hiss.), En cambio, en el complejo auricular se ve hondas P relativamente altas y acuminadas en D² y D³, en dos de los casos por lo menos. Se anota que todos los trazos, excepto el que tenía un cor pulmonale, muestran A Q R S más cerca de 0° que de 90°.

V. La disnea y la cianosis con que se inicia la sintomatología de la enfermedad no están de acuerdo con la intensidad de las lesiones. Pueden ser relativamente precoces en algunos casos, y casi nulas en otros en que las lesiones están muy avanzadas.

VI. Se insinúa la posibilidad de que la microlitiasis no sea exclusivamente familiar, sino que puedan influir también el medio ambiente, los factores dietéticos y las condiciones en que hayan vivido los pacientes, como causas desencadenantes de la enfermedad en un organismo previamente predispuesto. El hecho de que las 4 enfermas hayan vivido siempre en el mismo sitio y en condiciones de vida semejantes, y el que los dos hermanos sanos hubieran abandonado la casa paterna, el uno en 1916 y el otro en 1923, hacen pensar en esta posibilidad.

VII. El diagnóstico radiológico de la microlitiasis se hizo en estas enfermas a los 40, 41, 46 y 50 años de edad, respectivamente. Una de ellas murió un año después de haberse diagnosticado la lesión, y las otras tres viven en un estado de salud bastante satisfactorio, después de un año de conocerse la enfermedad en dos de ellas, y nueve años después en la tercera. En esta última

sorprende la poca sintomatología en relación con lo muy avanzado de las lesiones.

VIII. Consideramos que la imagen radiológica es tan característica, que basta haber visto una radiografía de estos pacientes, y tener en cuenta la casi ninguna sintomatología presentada por ellos, aun con lesiones muy avanzadas, para hacer con certeza el diagnóstico de microlitiasis, sin necesidad de recurrir a la comprobación histológica.

SUMMARY

I. The first four cases of Familial Microlithiasis Alveolaris Pulmonum studied in Colombia, S. A., are reported. One of the cases was confirmed by autopsy. The patients are four sisters in a family of seven (two males and five females).

II. The clinical, radiologic and pathological anatomy studies and its development are in agreement with the symptomatology associated with this disease.

III. Attention is called to the frequency of a thickening of the pleura of the lower interlobar fissures and the absence of cough until the onset of cor pulmonale.

IV. The electrocardiographic image delineates the final stages of a cor pulmonale. The tracings recorded during such a long period do not show in the ventricular complexes a clear damage to the myocardium (except a rather doubtful block of His's Bundle). Instead in the auricular complex are seen P waves relatively high acuminate to D^2 and D^3 in at least two of the cases. All tracings, it should be noted, with the exception of the image of cor pul-

monale, have A Q R S nearer to 0° than 90° .

V. The symptoms of dyspnea and cyanosis indicative of the onset of this disease are not in agreement with the intensity of the lesions. These symptoms can be relatively premature in some cases and practically non-existent in others in which the lesions are very much developed.

VI. It is suggested that there is a possibility that the microlithiasis is not exclusively familial, but might also be influenced by the environment, dietary factors and the living conditions of the patients as determining causes of the disease in an organism already predisposed. The fact that the four females have always lived in the same place and in very similar living conditions and that the two healthy brothers left the paternal roof, one in 1916 and the other in 1923, makes it very suggestive.

VII. The radiologic diagnosis of microlithiasis in these patients was made at the ages of 40, 41, 46 and 50 respectively. One patient died a year later after the diagnosis was made and the other three are living in satisfactory health after the disease was discovered in two of them a year later and nine years after in the case of the third sister. In the latter patient it is surprising how few symptoms are present in view of the advanced state of the lesions.

VIII. We think that the radiologic image is so characteristic, that it is sufficient to have seen one x-ray of these patients, and taking into consideration the almost complete absence of symptoms, even with advanced lesions, to make an exact diagnosis of microlithiasis, without requiring additional histologic proof.

BIBLIOGRAFIA

- 1 HARBITZ, F.: Extensive Calcification of Lungs As Distinct Disease. Arch. Int. Med., 21: 139-146, 1918.
- 2 SCHILDKNECHT, O.: Sur Pathogenese verkälter Schichtungskugeln, sog. "Corpora amylacea" in der Lunge (unter Mittheilung eines ungewöhnlichen Falles). Virchows Arch., 285: 466-480, 1932.
- 3 PUHR, L.: Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. Virchows Arch., 290: 156-160, 1933.
- 4 MARIANI, B.; MONTANINI, N., E TORELLI, G.: Microlitiasi Polmonari Endaveolare Diffusa. Ann. Ist. Carlo Forlanini, 10: 179-199, 1947.
- 5 LEICHER, F.: Über eine generalisierte Lungenerkrankung mit Konkrementbildung (Mikrolithiasis alveolaris pulmonum). Zbl. allg. Path., 85: 49-62, Mai 16, 1949.
- 6 LINDIG, W.: Ein Klinisch-röntgenologischer Beitrag zum Krankheitsbild der "Mikrolithiasis alveolaris pulmonum". Fortsch. Röntgenstrahl., 75: 678-684, 1951.
- 7 BERNARD, H.; RAMBERT, P.; PEQUIGNOT, H.; TISSIER, ET GALISTIN, P.: Microlithiase alvéolaire diffuse. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 66: 482-485, Mars 24-31, 1950.
- 8 SHARP, M. E., & DANINO, A. E.: Unusual Form of Pulmonary Calcification: "Microlithiasis alveolaris pulmonum". J. Path. Bact. Lond., 65: 389-399, 1953.
- 9 MIKHAYLOV, V.: Diffuse Interstitial Endoalveolar Pulmonary Lithiasis. (Título traducido). Klin. Med. Moskva, 32: 31-36, 1954.
- 10 SATO, K.: Three Cases of Microlithiasis Alveolaris Pulmonum Occurring in One Family. Sc. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ., Series C., 6: 391-399, 1955.
- 11 SOSMAN, M. C.; DODD, G. D.; JONES, W. D., & PILLMORE, G. U.: The Familial Occurrence of Pulmonary Alveolar Microlithiasis. Am. J. Roentg., 77: 947-1012, 1957.
- 12 SAPHIR, O.: Autopsy Diagnosis and Technic. 3d. ed. New York, Hoeber, Inc., 1951, 471 p.
- 13 KENT, G., GILBERT, E. S. & MEYER, H. H.: Pulmonary Microlithiasis. Arch. Path., 60: 556-562, 1955.
- 14 MICHAELS, L., & LEVENE, C.: Pulmonary Corpora Amylacea. J. Path. Bact. Lond., 74: 49-56, 1957.
- 15 MANZ, A.: Mikrolithiasis der Lungen mit Pilzbefall. Beit. Klin. Tuberk., 111: 598-606, 1954.
- 16 PETRANYI, G., UND ZSEBÖK, Z.: Mikrolithiasis alveolaris miliaris pulmonum. Radiol. Clin., 23: 202-209, 1954.
- 17 TAKAHASHI, Y. A.: Case Report of Microlithiasis Alveolaris Pulmonum. Nippon Rinsho Kekkaku, 12: 89-94, 1954.
- 18 BADGER, T. L.; GOTTLIEB, L. & GAENSLER, E. A.: Pulmonary Alveolar Microlithiasis or Calcinosis of Lungs. N. England J. M., 253: 709-715, Oct. 27, 1955.
- 19 HIROTA, S., ET AL.: Microlithiasis Alveolaris Pulmonum. Nippon Rinsho Kekkaku, 14: 834-838, 1955.
- 20 KLEMM, F. W.: Ein weiterer Beitrag zum Krankheitsbild der Mikrolithiasis alveolaris miliaris pulmonum. Fortsch. Röntgenstrahl., 83: 686-690, 1955.
- 21 MEYER, H. H., GILBERT, E. S. & KENT, G.: A Clinical Review of Pulmonary Microlithiasis. J. A. M. A., 161: 1153-1157, July 21, 1956.
- 22 BARONA, M.: Observaciones presentadas a la Sociedad Colombiana de Radiología. (s. f.).
- 23 Academia Nacional de Medicina, Bogotá, abril, 1958.
- 24 Jornadas Radiológicas Colombianas, noviembre 1957.
- 25 ESGUERRA GÓMEZ, ET AL.: Familial Pulmonary Alveolar Microlithiasis-Four Cases from Colombia. Is Microlithiasis also an Environmental Disease? Radiology, 72: 550-561, 1959.
- 26 HOPMAN, P. R. B., & DE BARREIRO, O. C.: Microlithiasis Alveolaris Pulmonum. Rev. As. Méd. Argent., 72: 11-415, 1958.
- 27 COLE, W. R.: Pulmonary Alveolar Microlithiasis. J. Fac. Radiologists Lond., 10: 54-56, 1959.
- 28 MEJÍA DÍAZ-GRANADOS, A.: Observación presentada a la Sociedad Colombiana de Radiología. (s. f.).

LA ACTIVIDAD DE LA ANHIDRASA-CARBONICA EN LOS GLOBULOS ROJOS DE TRES PACIENTES COLOMBIANAS QUE PADECEN DE MICROLITIASIS ALVEOLAR PULMONAR*

POR

ALFONSO ESGUERRA-FAJARDO
y F. R. HUNTER PH. D.

Departamento de Biología de la Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia **

La Microlitiasis alveolar pulmonar es una enfermedad muy rara. El primer caso fue publicado por Harbitz en 1918¹. Schildknecht² describió por primera vez las características radiológicas en 1932. Y Puhr³ un año más tarde, le dio a la enfermedad el nombre que hoy lleva.

En 1957 Sosman y sus colaboradores⁴ presentaron un estudio muy completo que incluía 21 casos descritos anteriormente en la literatura médica, y 25 casos adicionales recogidos personalmente por los autores. Los únicos casos de esta enfermedad conocidos en Colombia son los descritos por G. Esguerra-Gómez y sus colaboradores⁵ en 1959. Se trataba de 4 hermanas en una familia que consta de 5 hermanas y 2

hermanos (los 2 hermanos y 1 hermana no padecían la enfermedad) que vivían en la Mesa de los Santos, cerca de Bucaramanga (Santander). Una de las 4 hermanas murió, y en la autopsia se confirmó el diagnóstico de Microlitiasis.

El diagnóstico se hace casi siempre en exámenes radiológicos rutinarios del tórax porque los pacientes no presentan, por lo general, ningún síntoma clínico aparente. La enfermedad se caracteriza por la presencia en el interior de los alvéolos pulmonares, de microlitos de carbonato y fosfato de calcio, los cuales se hallan libres en el interior de dichos alvéolos. Y la imagen radiológica muestra numerosísimas y pequeñas calcificaciones del tamaño de granos de arena, distribuidas a lo largo de todas las ramificaciones bronquiales y con un aspecto radiológico característico.

La etiología de la Microlitiasis es desconocida, pero se ha supuesto que la enfermedad es el resultado de un disturbio en el metabolismo respiratorio del bióxido de carbono, que al al-

* Una breve nota clínica de este trabajo apareció en el *Journal of the American Medical Ass.* Vol. 174, pág. 889, 1960.

** Los autores están muy reconocidos con la Fundación Rockefeller por una Donación, y con los doctores G. Esguerra-Gómez y Jiménez por su cooperación para obtener las muestras de sangre de Bucaramanga.

calinizar el medio en las superficies alveolares favorece la precipitación de los microlitos. Sosman y sus colaboradores⁴ emiten la hipótesis de que este disturbio metabólico puede ser causado por un cambio en la actividad de la enzima anhidrasa carbónica.

El presente trabajo se ha hecho con el propósito de confirmar o infirmar dicha hipótesis, basados en el estudio comparativo de la actividad de la anhidrasa carbónica en los eritrocitos de las 3 pacientes colombianas mencionadas arriba, que sufren de Microlitiasis, y de un grupo de 16 individuos sanos, 15 de ellos estudiantes de la Universidad de los Andes.

Las sangres fueron obtenidas por punción venosa y se emplearon heparina o citrato para prevenir la coagulación. La sangre de las 3 hermanas enfermas y de la hermana sana, fueron traídas entre hielo y por avión a Bogotá. Las pruebas se hicieron antes de cumplirse 6 horas de haber sido extraída la sangre. Las otras sangres controles se usaron inmediatamente después de obtenidas. Todas las muestras fueron centrifugadas aproximadamente a 1.500 r x m, y el plasma y la capa de glóbulos blancos se extrajeron por aspiración. Luego se lavaron dos veces los eritrocitos con solución Ringer-Locke. Un c. c. de eritrocitos se separó y fue hemolizado en 10 c. c. de agua. De este hemolizado se hicieron luego otras diluciones en agua, para determinar la actividad de la anhidrasa carbónica. Otro c. c. se tomó de la porción de eritrocitos sin hemolizar y se puso a secar dentro de un crisol en un horno a 100° C, con el objeto de obtener el peso de los eritrocitos.

La actividad de la anhidrasa carbónica se determinó por medio de una modificación hecha por Miyake⁶ al método de Philpot y Philpot⁷. El aparato usado se puede ver en la figura 1. Este consta de A: un tanque standard

comercial de CO₂; B: una botella parcialmente llena de solución de bicarbonato; C: una bureta para medir esta solución; D: una bureta para medir el volumen de azul de bromotimol; E: el tubo de ensayo en el cual se hacen las observaciones; F: un recipiente con hielo para controlar la temperatura a la cual ocurre la reacción, y G: una válvula de escape para regular la salida del CO₂ al tubo de ensayo, en el cual ocurre la reacción.

Los detalles de este experimento son los siguientes: para asegurar la saturación del bicarbonato se burbujea bióxido de carbono durante 10 minutos, entre la solución de la botella B. Después de los 10 minutos y gracias a una llave de vidrio bihoradada en la bureta D, ésta se llena por la presión del CO₂ en la botella B. La llave de vidrio se pone en posición para que el gas pueda pasar al tubo de ensayo, dentro del recipiente con hielo. El gas se escapa también por la válvula G. Cambiando la profundidad de la válvula de escape en G, se puede variar el ritmo al cual sale el CO₂ entre el tubo de ensayo. Se vierten en un tubo de ensayo (12 x 150 cm.) 5 c. c. de la solución de bicarbonato en la bureta C; se añade 0,1 c. c. de azul de bromotimol de la bureta D; se añaden después 0,5 c. c. de agua (para los controles) o de hemolizado de sangre; y finalmente se agrega una gota de alcohol caprílico para reducir la cantidad de espuma. El tubo de ensayo se coloca en el recipiente con hielo y se deja pasar el CO₂ entre la mezcla, por 2 minutos, a un ritmo constante. (El tiempo de reacción depende del ritmo al cual pasa el CO₂ a través de la solución). Al cabo de los 2 minutos, con el CO₂ burbujeando al mismo ritmo, se añaden rápidamente 0,5 c. c. de una solución de carbonato-bicarbonato con una jeringa. Se mide el tiempo requerido para que el color de la

solución cambie de azul a amarillo verdoso.

La solución de bicarbonato se preparó agregando 0,221 grs. de NaHCO_3 a un litro de agua. Para preparar la solución de carbonato se agregaron 30 grs. de Na_2CO_3 , y 15 grs. de NaHCO_3 a 100 c. c. de agua. Esta solución saturada se filtró después de haber estado en reposo 24 horas; y a 27,3 c. c. del filtrado se le agregó agua destilada hasta completar 100 c. c.

Se ajustó el ritmo al cual burbujeará el CO_2 entre el tubo de ensayo, en el cual se llevaba a cabo la reacción, para que ésta requiriera, sin enzima, un tiempo de 65 a 75 segundos para el cambio de color. Se hizo una dilución apropiada del hemolizado de sangre para cambiar el tiempo a 25-30 segundos. La actividad de la enzima requerida para efectuar este cambio, en tiempo, es de $\frac{1}{2}$ unidad Philpot. Sabiendo la dilución necesaria del hemolizado para efectuar el

cambio en el tiempo de reacción, y conociendo el peso de la sangre añadida para hacer el hemolizado, se pudo calcular el número de unidades Philpot por gramo de eritrocitos.

Los resultados se encuentran en el cuadro número 1. Los valores de actividad de la enzima se expresan en unidades Philpot. Puede verse que tanto la sangre del control de Bucaramanga como la de las hermanas que padecen de Microlitiasis muestran una actividad de la anhidrasa carbónica que se halla dentro de los límites de la normalidad.

CONCLUSION

Basados en estos experimentos se puede concluir que los glóbulos rojos de las 3 pacientes colombianas que padecen de Microlitiasis alveolar pulmonar tienen una anhidrasa carbónica de actividad normal.

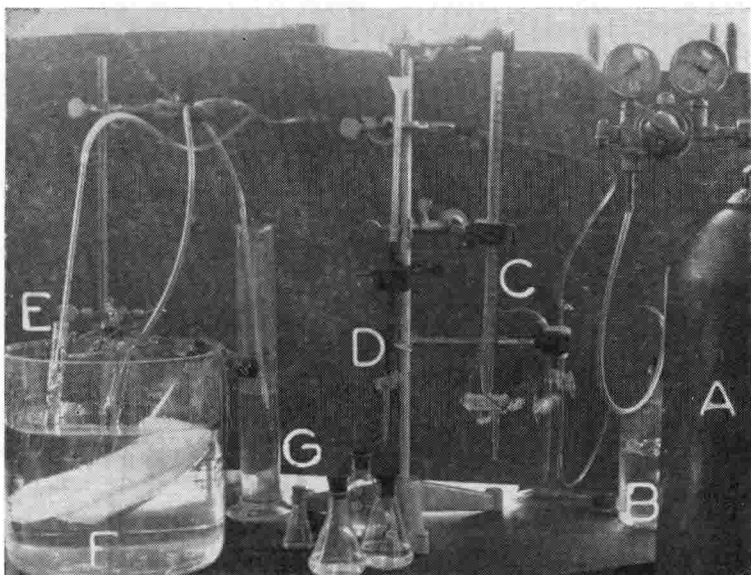


Figura 1. Una fotografía del aparato. Para los detalles, véase el texto.

CUADRO NUMERO 1

Estudio comparativo de la anhidrasa carbónica en los eritrocitos de individuos normales y de 3 pacientes atacados de Microlitiasis alveolar pulmonar.

Tipo de sangre.	Número de muestras.	Actividad de la Enzima en Unidades Philpot.		
		Promedio.	Máximum.	Mínimum.
Controles	15	1.049	952	1.250
Control de Bucaramanga	1	1.112		
Microlitiasis	3	1.156	1.134	1.195

RESUMEN

La actividad de la anhidrasa carbónica se midió por una modificación del método de Philpot y Philpot. La actividad de esta enzima en los eritrocitos de pacientes con Microlitiasis alveolar estaba dentro del alcance normal.

SUMMARY

The activity of carbonic anhydrase was measured using a modification of the method of Philpot and Philpot. The activity of this enzyme in erythrocytes of patients with alveolar microlithiasis was within the normal range.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ HARBITZ, F.: Extensive calcification of lungs as distinct disease. Arch. Int. Med. 21: 139-146, 1918.
- ² SCHILDKNECHT, O.: Zur Pathogenese verkalkter Schichtungskugeln, sog. "Corpora amylacea", in der Lunge (unter Mitteilung eines ungewöhnlichen Falles). Virchows Arch. f. Path. Anat. 290: 466-480, 1932.
- ³ PUHR, L.: Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. Virchows Arch. f. Path. Anat. 290: 156-160, 1933.
- ⁴ SOSMAN, MERRILL C.; DODD, GERALD D.; JONES, W. DUANE AND PILLMORE, GEORGE U.: The familiar occurrence of pulmonary alveolar microlithiasis. J. Roentg., Radium Therp. and Nuclear Med. 77: 947-1012, 1957.
- ⁵ ESGUERRA-GÓMEZ, G.; LICHTENBERGER, EGON; SANTAMARÍA, ARMANDO; CARVAJAL, LOPE; JIMÉNEZ-PÉÑUELA, BENIGNO; SAAIBÍ, EDMOND; BARRERA A., REY; ORDUZ, ELIO AND CORREA-HERNÁNDEZ, ALFREDO: Familiar pulmonary alveolar microlithiasis: Four cases from Colombia. S. A. Radiology 72: 550-561, 1959.
- ⁶ MIYAQUE, TAMOTSU AND PINCUS, GREGORY: Progestational activity of certain 19-nor steroids and progesterone derivatives. Endocrinology 63: 816-824, 1958.
- ⁷ PHILPOT, FLORA JANE AND PHILPOT, JOHN ST. LEGER: Modified colorimetric estimation of carbonic anhydrase, Biochem. J. 30: 2191-2193, 1936.

ESPECIFICIDAD DE LA REACCION DE HEMAGLUTINACION EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA ¹

POR

HERNANDO ROCHA POSADA *

JAIME SARAVIA GÓMEZ **

MIGUEL GUZMÁN URREGO ***

El diagnóstico de la Artritis Reumatoidea (A. R.) se ha hecho clásicamente en la mayoría de los casos por el examen físico, el estudio radiológico y biopsia articular. Mediante los dos primeros y ante la dificultad de efectuar la tercera, el diagnóstico se hace muchas veces difícil en las formas incipientes y/o atípicas de la enfermedad, así como en una serie de enfermedades entre las cuales figuran en primer término las "Colagenosis", la gota, la ocrónosis, la fiebre reumática, la espondilitis anquilopoyética, el síndrome de Reiter, etc.

Aunque la mayoría de las reacciones serológicas concede un cierto margen de error, ellas han sido objeto de afanosas y constantes investigaciones

con el propósito de perfeccionar los métodos y obtener mayor especificidad. La A. R. no ha sido una excepción.

INTRODUCCION

Ya en 1922 Meyer ²⁰ encontró que el suero de pacientes cirróticos aglutinaba fuertemente los eritrocitos de carnero y cobayo previamente sensibilizados con sus antisueros específicos y que lo mismo ocurría en un paciente con bronquitis crónica cuyo suero aglutinaba las células rojas humanas y de carnero. En 1940 Waaler (citado 39) observó por primera vez que los eritrocitos de carnero podían ser aglutinados por los sueros de los pacientes con artritis reumatoidea. Tal observación partió del hecho de que en las reacciones de rutina, tipo Wassermann, en algunas ocasiones se presentaba aglutinación del control del sistema hemolítico con el suero en estudio. Estudiando a fondo este fenómeno, determinó que tales sueros siempre procedían de pacientes con A. R. y que estos eritrocitos sólo eran aglutinados cuando estaban sensibilizados con una dosis subaglutinante de un suero anti-carnero obtenido en conejos.

¹ Trabajo realizado en la Sección de Microbiología del Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional, bajo la dirección del doctor Ramiro Martínez Silva, profesor de Microbiología de la Escuela de Salud Pública y Profesor Encargado de Microbiología de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

* Instructor de Med. Int. Fac. de Med., Univ. Nal.

** Instructor Auxiliar del Depto. de Anat. Patol., Fac. de Med., Univ. Nal.

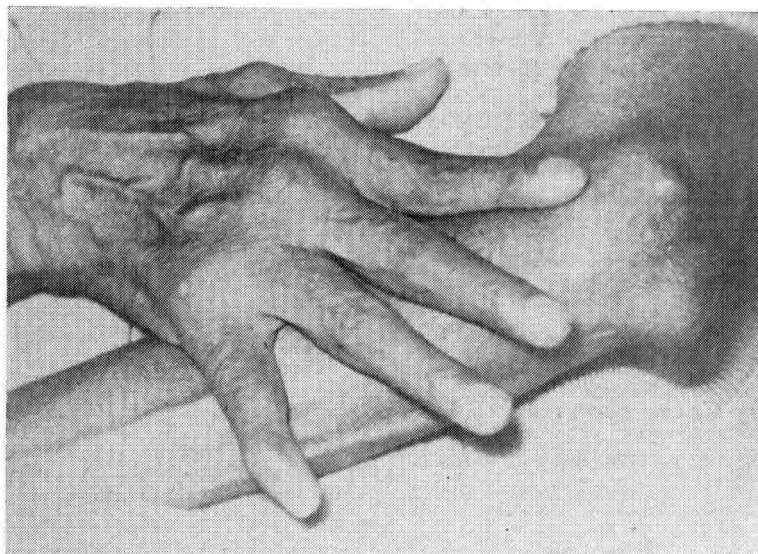
*** Instructor de Med. Preventiva. Fac. de Med., Univ. Nal.

El mismo Waaler (citado 39) atribuyó este fenómeno a la presencia de algún factor aglutinante presente en el suero de estos pacientes al cual denominó "Agglutinating Activating Factor" y que no era el mismo factor responsable de la aglutinación de los estreptococos hemolíticos. En 1948 Rose y col.²⁶ independientemente y sin tener conocimiento de las observaciones de Waaler, comunicaron que el suero de los pacientes con A. R. activa, aglutinaba los eritrocitos de carneros sensibilizados (E. C. S.), indicando desde entonces que tal reacción era patognomónica de la A. R. activa, aunque podía ser positiva en la enfermedad de Still y en procesos de A. R. inactiva. Miller, Lynch y Lansbury²¹ no compartieron el criterio de patognomónico para la A. R. y diferenciaron de ella a la Espondiloartritis Anquilopoyética, ya que en esta enfermedad la reacción de hemaglutinación era siempre negativa.

Como esta reacción se mostró positiva en la mayoría de los pacientes

con A. R., se vislumbró la posibilidad de que podría ser aplicada ventajosamente para el diagnóstico de esta enfermedad. Wager³⁷ teniendo en cuenta los trabajos adelantados por Waaler y la técnica estandarizada por Rose y col. propuso que tal reacción llevara el nombre de "Reacción de Rose-Waaler" con el que se le conoce universalmente.

A partir de este momento y con base en estos estudios, numerosos investigadores se ocuparon de esta reacción introduciéndole modificaciones con el objeto de hacerla más específica. Ball² en 1950 efectuó absorción de las aglutininas naturales. Wager³⁷ en 1950 y Foz y col.⁹ en 1951 fueron los primeros en efectuar la reacción con eritrocitos humanos en reemplazo de los de carnero. Heller y colaboradores¹³ en 1954 sensibilizaron los eritrocitos de carnero con Fracción II de Gamma Globulina humana. Ziff²⁷⁻⁴⁰ en 1956 ideó la reacción que lleva su nombre, la cual consiste en una inhibición de la hemaglutinación. Sin-





ger y Plotz³¹ reemplazaron los eritrocitos de carnero por partículas de poliestireno y las sensibilizaron con Gamma Globulina humana; esta es la reacción conocida con el nombre de "Fijación del látex en tubo". Bunin³ en 1958 sustituyó los eritrocitos de carnero por partículas estandarizadas de bentonita y las sensibilizó con Gamma Globulina humana. La más reciente prueba es una modificación a la "Fijación del látex", realizada en placa y estandarizada por Hiland Laboratories, llamada "RA-Test".

MATERIALES Y METODOS

A diferencia de la reacción clásica de Rose-Waaler que se efectúa con eritrocitos de carnero, se ha utilizado la técnica de Foz empleando eritrocitos humanos⁹, suero anti-eritrocitos humanos obtenido en conejo y suero del enfermo.

A) *Suero anti-humano. Obtención.* Se inyectaron conejos con una suspen-

sión al 50% de eritrocitos humanos grupo O Rh negativo, previamente lavados por tres veces consecutivas en solución salina fisiológica. La inmunización se llevó a cabo durante un mes a intervalos de cuatro días, iniciando por vía subcutánea con 0.5 c. c. y continuando por vía intravenosa con dosis progresivas hasta alcanzar 5 c. c. en la última inyección. Cinco días después se tomó una muestra del suero para conocer el nivel de anticuerpos, y si éste era satisfactorio, se sangraba el conejo a muerte; si no se administraba una dosis adicional.

Titulación.—Una vez inactivado el suero se hicieron diluciones dobles progresivas en solución salina fisiológica en volúmenes de 0.5 c. c., iniciándolas al 1/20 y 1/30. A estas dos series se agregaron 0.5 c. c. de una suspensión de eritrocitos al 0.5%. La mezcla se llevó al baño de María a 37° C durante dos horas, y posteriormente se llevó a la nevera, donde se dejó hasta el día siguiente. Antes de realizar la

lectura se puso de nuevo en el baño de María a 37° C. Para su lectura se consideró como una unidad aglutinante a la mayor dilución del suero que producía una aglutinación apreciable a simple vista.

Conservación del antisuero.—Se le agrega un volumen igual de glicerina y se mantiene a 4° C.

B) *Eritrocitos humanos.*—Se utilizaron eritrocitos humanos grupo O Rh negativo con el objeto de disminuir los factores aglutinantes que pudieron existir en los sueros de los pacientes a quienes se les practicase la reacción. Se mantuvieron en solución de Alsever a 4° C. Para la reacción se lavaron en solución salina fisiológica en la cual se hizo finalmente una suspensión al 1%.

C) *Suero del enfermo.*—Los sueros de pacientes con A. R. se obtuvieron del Hospital de San Juan de Dios de Bogotá, del Hospital de la Samaritana y de consulta particular. Los sueros de pacientes con afecciones distintas de la A. R. fueron obtenidos en su totalidad en el Hospital de San Juan de Dios de Bogotá y los de los sujetos sanos se recolectaron entre estudiantes de la Facultad de Medicina, personal asistencial del Hospital de San Juan de Dios y personal del Frenocomio de Sibaté.

La sangre fue obtenida por punción venosa en tubos estériles, colocada en la estufa a 37° C para obtener una mejor retracción del coágulo. Se centrifugó y el suero obtenido fue guardado en tubos estériles en el congelador; estos sueros fueron inactivados en el baño de María a 56° C durante media hora antes de efectuar la reacción. Es aconsejable utilizar sueros frescos para evitar la precipitación de las crioglobulinas³⁴.

Sensibilización de los eritrocitos humanos.—Para ello se utilizó 1/20 de

unidad aglutinante del suero anti O, lo que se consiguió diluyéndolo en solución salina fisiológica hasta contener 1/10 del título aglutinante y agregándolo al mismo volumen de la suspensión de eritrocitos al 1%, dejando "madurar" unos veinte minutos.

Técnica de la reacción.—En una serie de tubos de hemólisis, nueve para la reacción y uno para el control, se colocan a 0.5 c. c. de solución salina fisiológica. Al primer tubo de la serie se le agrega 0.5 c. c. del suero del paciente y a partir de él se hacen diluciones dobles progresivas. Al tubo control se le agregan 0.5 c. c. del suero problema, se agita y se desechan 0.5 c. c. de esta mezcla. Luego se agregan a cada uno de los tubos de la serie 0.5 c. c. de la suspensión al 0.5% de eritrocitos sensibilizados. Al tubo control se le agregan 0.5 c. c. de una suspensión al 0.5% de eritrocitos humanos lavados no sensibilizados. Se agita convenientemente y se lleva a la estufa o baño María a 37° C por dos horas. Posteriormente se pasa a la nevera durante 24 horas. Al día siguiente se verifica la lectura previo paso por la estufa durante 30 minutos (para eliminar las frío-aglutininas). La lectura se efectuó agitando suavemente los tubos: es positiva aquella reacción en la cual los eritrocitos forman grumos más o menos compactos dispersos en el medio líquido claro; la intensidad de la positividad se valora hasta xxxx. Es negativa cuando los eritrocitos se dispersan formando una suspensión homogénea en el medio líquido.

RESULTADOS

Se efectuó reacción de hemaglutinación con 585 muestras de sueros correspondientes a: pacientes con artritis reumatoidea, pacientes con enfermedad articular diferentes a A. R., pacien-

tes con entidades médico-quirúrgicas varias y en sujetos sanos.

De acuerdo con Svartz³⁴ y Foz y col.⁹, hemos considerado título límite inferior de positividad 1:16. Leal y Alés¹⁹ consideran como título inferior de positividad 1:64. En nuestro estudio el menor título (1:16) ocurrió en seis pacientes (20%) y el máximo (1:32.768) en una paciente (3.33%) con A. R. severa, nódulos subcutáneos y sin tratamiento previo. (Figuras números 1-2). Este elevadísimo título raras veces hallado está de acuerdo con la opinión de Pike²⁵: "los casos de A. R. severa mostrarán siempre títulos muy altos". Es interesante anotar que con el macerado de un nódulo subcutáneo de esta paciente se efectuó reacción de hemaglutinación, dando positividad de 1:256 para una suspensión al 1:10 (tabla I). En nuestro estudio sobre 33 pacientes afectados de artritis reumatoidea (tabla I) la reacción de hemaglutinación fue positiva en el 90.91%; sobre 64 pacientes con enfermedad articular diferente de A. R. (tabla II) 6.25%; sobre 294 (tabla III) con afecciones varias 0.68% y sobre 194 sujetos sanos (tabla IV) 0%. Se practicó proteinograma por electroforesis en 8 de 33 pacientes afectados de A. R., encontrándose una relación directa entre el ascenso de las gamma-globulinas y el título de hemaglutinación.

DISCUSION

Fundamento inmunológico de la reacción.—La base inmunológica, tanto de la reacción de Rose-Waaler como la de fijación del látex, bentonita y Ra-test, es simplemente la unión entre un factor presente en el suero o factor reumatoide (F. R.) y la Gamma Globulina humana o una de sus fracciones¹⁷. Las diferentes reacciones se han ideado teniendo como base este hecho. En la de Rose-Waaler los eri-

trocitos de carnero adhieren a su superficie, en el momento de sensibilizarse, los anticuerpos dirigidos contra ellos que son Gamma Globulina de conejo (citado 39). El "F. R." presente en el suero se comporta como una anti-Gamma Globulina el cual uniéndose a ésta produce aglutinación. Según Heller¹³ no sería necesario sensibilizar los eritrocitos con suero homólogo; basta sensibilizarlos con la fracción II (F II) de Gamma Globulina humana; ello confiere una mayor especificidad a la reacción. El fenómeno de aglutinación puede ser demostrado también con eritrocitos humanos²³, ³⁷, ³⁸, o de cualquier otra especie animal, siempre y cuando sean sensibilizados. En la prueba de fijación del látex los eritrocitos son reemplazados por partículas de poliestireno sensibilizadas con F. II de Gamma Globulina humana³¹, ³². En la prueba de floculación de la bentonita, partículas de ésta reemplazan a los eritrocitos y se sensibilizan con Gamma Globulina humana³. En 1956 Ziff²⁷ y colaboradores demostraron que el suero normal contiene una sustancia capaz de inhibir la aglutinación causada por el "F. R." sobre los E. C. S. Una sustancia igual fue encontrada por Gray en la mayoría de todos los tejidos humanos. Parece que en la A. R. existe una disminución de tal sustancia. Con base en esta observación, Ziff ideó una prueba de inhibición de la hemaglutinación usando Euglobulina humana, la cual uniéndose al "F. R." hace que éste no actúe sobre los eritrocitos sensibilizados no presentándose por lo tanto la hemaglutinación.

Factor reumatoideo.—Waaler (citado 39) fue el primero en demostrar que la sustancia que producía la aglutinación de los eritrocitos era un elemento anormal en el plasma, que sólo aparecía en procesos del tipo de la A. R., se localizaba en la fracción

globulina y no tenía relación alguna con los grupos sanguíneos del paciente. A tal substancia la denominó "Agglutinating Activating Factor". Desde entonces todos los estudios sobre el tema han tendido a tratar de conocerla mejor. Experimentalmente³³ se ha podido producir una substancia similar al denominado "F. R." inyectando conejos con un *Diplococcus* aislado del exudado articular de un paciente afectado de A. R. y comprobando su aparición mediante las reacciones de hemaglutinación. Otros autores²² inocularon conejos con *Salmonella Pollorum* o cepas de *Estreptococo* logrando producir un factor con actividad aglutinante contra los E. C. S. y cuyas propiedades eran similares a las del factor que se encontraba en el suero del paciente con A. R.

El "F. R." es una macroglobulina de peso molecular de 190.000, aproximadamente, diferente de los anticuerpos heterófilos², que carece de capacidad antigénica²⁴, que pierde su actividad a 100° C y que es estable a un pH entre 4 y 11²⁹. Según Svartz³⁴ no se conoce la naturaleza del factor hemaglutinante; probablemente sea el resultado de una alteración del metabolismo tisular, constituyendo un fenómeno secundario en A. R.; por lo tanto tal factor no es primario o etiológico de la enfermedad. Por fraccionamiento en el frío y ultracentrifugación este autor diferenció dos tipos de crío-aglutininas que pertenecen al grupo de las Gamma Globulinas: uno cuya constante de sedimentación es de 6-7 U. Svedberg, que no provoca la hemaglutinación de los eritrocitos de carnero, que no se precipita con el frío y corresponde al factor sérico del L. E. S. El otro se precipita con el frío, tiene una constante de sedimentación entre 19-20 U. Svedberg, posee fuerte poder aglutinante y contiene una cantidad aproximada de 50% de globulinas y macroglobulinas: éste sería el "F. R."

Muy recientemente el mismo Svartz³⁵ utilizando un procedimiento de fraccionamiento del suero total con una solución de sulfato de amonio ha podido precipitar, mediante centrifugación, el "F. R." en estado de pureza, obteniendo con él una aglutinación altamente específica para la A. R. En cambio las substancias que inhiben la hemaglutinación no son precipitables. Robinson y Stulberg²⁸ obtuvieron concentrado y purificado el "F. R." mediante fraccionamiento salino y por diálisis frente a soluciones de bajo poder iónico. Epstein y Ragan también lograron poner de manifiesto el "F. R." utilizando una reacción de precipitación⁸. Con base en los anteriores estudios se ha podido determinar en pacientes con A. R. y alto título de aglutinación⁴ que la cantidad de compuesto proteico de constante de sedimentación de 22 U. Svedberg que corresponde al "F. R." varía entre 50 y 1.160 mgrs. por 100 c. c. de suero. Se ha sugerido la hipótesis de que tal compuesto proteico podría ser retenido o precipitado en ciertos órganos produciendo manifestaciones tales como nódulos subcutáneos, poliarteritis y posiblemente esplenomegalia. Los estudios electroforéticos practicados con suero total o Globulina de pacientes con A. R. localizan el "F. R." en las Globulinas Beta 1; después de la purificación se localiza en la Beta 2. Por el método de Grabar y Williams el "F. R." puede ser identificado como la "Beta 2-M-Globulina"¹⁰. Para Ragan²⁹ el "F. R." se halla contenido en la Fracción III de Heller del suero y es predominantemente una Beta Globulina aunque contiene alguna cantidad de Alfa y Gamma Globulina y huellas de albúmina. Mediante electroforesis se halla cerca de la Gamma Globulina. Por último, Dressner^{6, 7}, afirma que el "F. R." no es específico de la A. R. sino que puede encontrarse en el suero de pacientes con variadas enfermedades sistémicas.

La prueba de hemaglutinación realizada con eritrocitos humanos siguiendo el esquema de la vieja reacción de Rose-Waaler, es una prueba de fácil realización y gran especificidad y utilidad en clínica^{17, 12}. Kellgren¹⁸ la halla positiva en pacientes sin sintomatología clínica pero con evidencia radiológica de A. R. Para algunos autores como Svartz tiene valor pronóstico, descendiendo el título con la mejoría clínica. Jeffrey¹⁶ y Ragan²⁹ por el contrario, afirman que las reacciones no sufren modificación alguna con la mejoría clínica ni con el tratamiento con esteroides.

En nuestra estadística sobre 33 pacientes afectados de A. R. (tabla número I), la reacción de hemaglutinación fue positiva en 30 (90.91%). Ball² (con eritrocitos de carnero) refiere una positividad del 91.5%; Winbland³⁸ (con eritrocitos de carnero previa absorción) 48.7%; Wager³⁷ (con eritrocitos humanos) 61%; Greenbury¹² (con eritrocitos de carnero) 82.3%; Dressner⁷ (con eritrocitos de carnero) 62%; Svartz³⁴ (con eritrocitos de carnero sensibilizados y en presencia del "F. R." aislado y puro) 95%; Leal y Alés¹⁹ (con eritrocitos de carnero) 87%; Ragan²⁹ (con eritrocitos de carnero) 90%, y Foz y col. (con eritrocitos humanos) 83%.

Sobre 64 pacientes con enfermedad articular diferente de A. R. (tabla número II), la reacción de hemaglutinación fue negativa en 93.75% (2 casos de gota y 2 de fiebre reumática fueron positivos) 6.25%. Títulos entre 1:4 y 1:8 fueron hallados en 4 de 27 gotosos, 1 de 3 fibrositis y 1 de 4 L. E. S. Winbland³⁸ refiere una positividad en la fiebre reumática del 4% y en el L. E. S. del 20%; Ragan²⁹ 10% para fiebre reumática y 25-60% para L. E. S.; Wager³⁷ 3% para fiebre reumática; Dressner⁷ 47% para L. E. S. y 0% para gota.

Sobre 294 pacientes con afecciones varias (tabla número III) la hemaglutinación fue negativa en el 99.32%. Ball² sobre 134 pacientes no artríticos no halló ninguna positiva. Wager³⁷ encuentra un 2% de positividad y Bartfeld⁵ un 5%. Títulos de 1:4 los hallamos en 18 pacientes (Collecistitis aguda, cáncer cutáneo y del cervix. TBC pulmonar, paquipleuritis, pleuresia, linfosarcoma, leucosis, etc.), y de 1:8 en 2 pacientes (2 casos de cirrosis septal)²⁰.

Sobre un total de 194 sujetos sanos (tabla IV) 18 dieron un título 1:4 (9.27%) y 11 un título de 1:8 (5.67%). Estos títulos los consideramos como reacción negativa, explicando tal fenómeno por el hecho de que en el suero de personas normales y de algunos animales existe un factor varias veces descrito como "Conglutinina"¹⁴ que es el responsable de esta hemaglutinación de bajo título. Fundándose en este principio algunos investigadores reemplazaron la solución salina fisiológica por suero humano normal como disolvente, con el objeto de potencializar la hemaglutinación en la A. R.¹⁴. Bartfeld⁵ y Wager³⁷ hallan positiva la reacción en el 1% de sujetos sanos. Dressner⁷ sobre 146 sujetos normales no halla ninguna reacción positiva.

Conjuntamente efectuamos proteinograma por electroforesis en algunos de los pacientes afectados de A. R. (tabla número V). El cambio más constante anotado por numerosos investigadores se refiere a la Gamma Globulina que es una macro-globulina^{7, 39, 36} y a la cual pertenecen las crío-globulinas, en donde posiblemente va incorporado el "F. R."¹. El aumento de estas macroglobulinas se encuentra, aparte de la A. R., en los estados agudos y de convalecencia de ciertas hepatopatías⁷, sarcoidosis, infestación parasitaria¹⁷, cirrosis (7-citado 39) y enfermedades neoplásicas.

REACCION DE HEMAGLUTINACION EN ARTRITIS REUMATOIDEA

T A B L A I

Número de casos	S e x o		Hemaglutinación		Título	Porcentaje en relación a este título sobre 30 pacientes con hemaglutinación positiva
	Femenino	Masculino	Positiva	Negativa		
6	6	—	6	—	1/16	20.00%
1	—	1	1	—	1/20	3.33%
8	7	1	8	—	1/32	26.66%
1	1	—	1	—	1/40	3.33%
2	2	—	2	—	1/64	6.66%
1	1	—	1	—	1/80	3.33%
3	2	1	3	—	1/128	10.00%
3	3	—	3	—	1/256	10.00%
3	3	—	3	—	1/512	10.00%
1	—	1	1	—	1/1,024	3.33%
1	1	—	—	3	1/32,768	3.33% *
3	3	—	—	—	—	—
33	29	4	30	3	—	—
	87.87%	12.13%	90.91%	9.09%	—	—

* En esta paciente se efectuó "test de hemaglutinación" con el triturado de un nódulo subcutáneo, siendo el título para la suspensión al 1/10 de 1/256.

REACCION DE HEMAGLUTINACION EN PACIENTES CON COMPONENTE ARTICULAR DIFERENTE DE ARTRITIS REUMATOIDEA

T A B L A I I

Enfermedad	Número de casos	Edad		Sexo		Hemaglutinación		O b s e r v a c i o n e s
		Máxima	Mínima	Femenino	Masculino	Positiva	Negativa	
Gota	27	50	14	13	14	2 *	25	* Títulos 1/32 y 1/8
Fiebre reumática . .	15	43	16	12	3	7.42% 2 *	92.58% 13	* Títulos 1/16 y 1/128
						13.33%	86.67%	
Corea menor	3	17	12	3	—	—	3	
Fibrositis	3	47	28	1	2	—	3	
L. E. S.	4	42	18	4	—	—	4	
Dermatomiositis . .	2	31	14	1	1	—	2	
Artritis séptica . . .	3	16	15	3	—	—	3	
Artropatías varias .	7	60	35	3	4	—	6	
								Artrít. Vert. Hipert. Artrosis Espondiloartro. Espondilolist. Espondilosis lumbar.
Total	64	—	—	40	24	4	60	
				62.50%	37.50%	6.25%	93.75%	

Ropes³⁰ reporta en la A. R. aumentos en la Alfa-1, Alfa-2 Gamma Globulina y Fibrinógeno, y descenso de las albúminas.

En nuestro estudio (tabla número V) las cifras electroforéticas no mostraron cambios constantes en las Globulinas Alfa 1 y 2 y sí en la Gamma Globulina y en las albúminas. Como hecho significativo observamos que el descenso de las albúminas y el ascenso de la Gamma Globulina se va acentuando a medida que el título de hemaglutinación se eleva. Otros autores¹¹ no hallan ninguna relación directa entre el aumento de los títulos de hemaglutinación y la concentración sérica de Gamma Globulina.

Comparando la reacción de hemaglutinación con otros tipos de reacciones serológicas utilizadas para el diagnóstico de la A. R. puede decirse:

a) Que la fijación del látex y floculación de la bentonita son sencillas y de gran sensibilidad a expensas de un aumento de reacciones positivas en enfermedades no reumáticas¹⁷. El látex, según Schubart³², Dressner⁷ y Hammack¹⁵ da bajo porcentaje de positividad en la A. R., y elevado en entidades con macro-globulinemia tales como enfermedades del tejido conectivo ("F. R." causante), enfermedades hepáticas (Gamma Globulina anormal responsable), virosis (Gamma Globulina Anticuerpo), sífilis seropositiva (Reaginas responsables) y en las macroglobulinemias primarias (Beta y Gamma Globulinas anormales responsables). El látex es positivo en 66.7% con suero inactivo y en 52% con suero inactivado en pacientes afectados de A. R.³². Dressner⁷ lo encuentra positivo en el 5% de los sujetos normales, en 8.3% de la gota, en el 25% de las enfermedades hepáticas, en el 50% de la Espondiloartritis Anquilopoyética y en el 87% del L. E. S. La reacción de floculación de la bentonita tiene pocos adeptos a pesar de

ser sencilla; su positividad en A. R. es del 85%, pero también tiene un elevado porcentaje de positividad en enfermedades no reumáticas.

b) La reacción de la inhibición de Ziff posee una alta sensibilidad pero su técnica es compleja y requiere de Euglobulina humana purificada, difícil de conseguir y de un costo elevado. Este autor encuentra un 90% de positividad en la A. R. (citado 29). Según Dressner⁷ su positividad en la A. R. es del 96%, del 4-8% para enfermedades no reumáticas (cardiovasculares, dermatológicas, gastro-intestinales, pulmonares, renales, hematológicas, neurológicas, neoplásicas y tuberculosis) y del 71% para las enfermedades hepáticas (71% para cirrosis biliar y 68% para cirrosis septal).

CONCLUSIONES

1ª Sobre 33 pacientes con Artritis Reumatoidea, la hemaglutinación fue positiva en el 90.91%.

2ª Sobre 64 pacientes con enfermedad articular distinta de la Artritis Reumatoidea, la hemaglutinación fue negativa en el 93.75%. Títulos en 1:4 y 1:8 los hallamos en el 9.99%.

3ª Sobre 294 pacientes con diferentes entidades médico-quirúrgicas, la hemaglutinación fue negativa en el 99.32%. Títulos de 1:4 los hallamos en el 0.14%.

4ª Sobre 194 sueros de sujetos normales, la reacción fue negativa en el 100%. Títulos de 1:4 los hallamos en el 9.27% y de 1:8 en 5.67%.

5ª El porcentaje de positividad que hallamos en los pacientes con Artritis Reumatoidea, con el método descrito, fue de 90.91%, más elevado que en el reportado por Wager en 1950, también con eritrocitos humanos grupo O Rh negativo.

REACCION DE HEMAGLUTINACION EN SUJETOS NO REUMATICOS

T A B L A I I I

Enfermedad	Número de casos	Sexo		Edad		Hemaglutinación		O b s e r v a c i o n e s
		Femenino	Masculino	Máxima	Mínima	Positiva	Negativa	
Cardiopatías	30	13	17	70	18	—	30	Hipertensivas. Cardioangioescleróticas. Reumáticas.
Nefropatías agudas .	6	6	—	38	20	—	6	Pielonefritis. Glomerulonefritis.
Nefropatías crónicas.	11	5	6	50	17	—	11	Glomerulonefritis. Pielonefritis. Hipernefrosis.
Neumopatías agudas.	8	3	5	51	30	—	8	Neumonía. Neumonitis. Absceso pulmonar. Empiema.
Neumopatías crónicas	19	15	4	65	10	—	19	Escleroenfis. Paquipleuritis. Asma bronquial. Bronquiectasia. Pleuresía.
Tuberculosis	40	18	22	75	14	1 *	39	Pulmonar. Renal. Meningea. Intestinal. Osea.
Úlcera péptica . . .	15	5	10	51	18	1 **	14	
Afecciones hepáticas y biliares	19	11	8	48	14	6.66%	93.44%	
Neoplasias malignas .	21	8	13	77	21	—	21	Absceso amebiano. Hepatitis viral. Colecistitis. Hepatitis tóxica. Enfermedad de Wilson. Cirrosis.
Enfermedades del sistema nervioso . .	16	9	7	68	12	—	16	Cáncer de estómago, esófago, colon, tiroides, seno, piel. Hepatoma. Tumor cerebral. Epilepsia. Esclerosis lat. amiotrófica. Esclerosis en placas. Guillain-Barré.
Leishmaniosis cutánea	10	5	5	50	13	—	10	
Otras afecciones dermatológicas	12	5	7	50	14	—	12	Psoriasis no artropática. Cromomicosis. Esporotricosis. Ectima. Tiña. Erisipela.
Osteomielitis	17	2	15	60	12	—	17	
Tirotoxicosis	8	8	—	70	32	—	8	
Diabetes Mellit. . . .	10	7	3	82	34	—	10	
Afecciones hematológicas	14	6	8	47	18	—	14	Leucem. linf. aguda y crónica. Leucem. miel. crónica. Linfosarcoma. Fiebre. Hemoglobin. Paludismo. Hipersplenismo.
Anemia carencial . .	29	9	20	70	12	—	29	
Otras afecciones . .	9	4	5	65	15	—	9	Anexitis aguda y crónica. E. de Addison. Peritonitis. Sarcoidosis. Tiroiditis. Endocard. Bacter. Subaguda.
Total	294	139	155	—	—	2	292	
		47.27%	52.73%			0.68%	99.32%	

* Título 1/64. Pacientes sin antecedentes ni lesión articular aparente.

** Título 1/128. Pacientes sin antecedentes ni lesión articular aparente.

REACCION DE HEMAGLUTINACION EN SUJETOS NORMALES

T A B L A I V

Número de casos	Edad	Sexo		Hemaglutinación		Observaciones
		Femenino	Masculino	Positiva	Negativa	
194	Entre 3ª y 6ª década	30	164	—	194	Estudiantes universitarios. — Personal asistencial del Hospital de San Juan de Dios. — Personal del Frenocomio de Sibate.

CORRELACION ENTRE TITULOS DE HEMAGLUTINACION Y VALORES ELECTROFORETICOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA

T A B L A V

Número de casos	Título de hemaglutinación	Albúminas	Proteinograma por Electroforesis			
			Alfa-1	Alfa-2	Beta	Gamma
1	1/16	39.78%	7.52%	10.75%	25.80%	16.12%
2	1/64	38.59%	7.01%	10.52%	22.28%	21.05%
3	1/128	41.00%	3.00%	7.60%	26.90%	21.50%
4	1/256	40.28%	8.96%	6.90%	21.30%	22.32%
5	1/256	38.70%	2.00%	6.10%	26.50%	26.50%
6	1/512	38.00%	7.60%	13.40%	13.40%	26.90%
7	1/1.024	27.90%	0.99%	16.90%	25.80%	27.90%
8	1/32.768	29.50%	6.70%	15.70%	21.30%	31.30%

6^º En pacientes con Artritis Reumatoidea el menor título hallado por nosotros fue de 1:16 en el 20% de los casos y el máximo de 1:32.768 en el 3.33% (un paciente).

7^º El macerado de los nódulos subcutáneos de los pacientes con Artritis Reumatoidea, contiene el "F. R.". Hemaglutinación practicada con este material fue marcadamente positiva.

8^º El suero a investigar debe ser utilizado recientemente obtenido. Reacciones fuertemente positivas descendieron su título o se negativizaron después de permanecer por varios días

el suero en el congelador. Creemos que tal fenómeno se deba a una degradación de los anticuerpos ("F. R.") influídos por mecanismos de fermentación, contaminación o precipitación.

9^º Los cambios electroforéticos fueron constantes en los valores de las albúminas y Gamma Globulinas e inconstantes en las Globulinas Alfa-1 y Alfa-2.

10^º Hemos hallado una relación directa entre el título de hemaglutinación y el descenso y ascenso de las albúminas y Gamma Globulinas, respectivamente.

RESUMEN

Se practicaron reacciones de hemaglutinación sobre 585 sueros humanos, los cuales incluyeron enfermos con Artritis Reumatoidea, enfermos con padecimiento articular diferente de A. R., enfermos con variadas afecciones médico-quirúrgicas y sujetos normales. Se utilizaron eritrocitos humanos grupo O Rh negativo sensibilizados con suero homólogo. Los resultados obtenidos muestran una elevada especificidad de la reacción en casos de A. R., la cual unida a su técnica sencilla la hace de suma utilidad en la práctica clínica.

SUMMARY

Hemagglutination reaction tests were made on 585 human serum obtained from patients with rheumatoid arthritis, patients with non-rheumatoid arthritis joint diseases; patients with various medico-surgical diseases and normal subjects. Human erythrocytes, Group O, Rh negative were sensitized with homologous serum. The results obtained gave a high specificity in the reaction of the cases with rheumatoid arthritis. Since the technique required for this test is simple, it is a very useful diagnostic aid in clinical practice.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ABRAMS, A.; COHEN P., & MEYER, O. O.: The Physical Properties of a Cryoglobulin Obtained from Lymph Nodes and Serum of a Case of Lymphosarcoma. *J. Biol. Chem.*, 181: 237-245, 1949.
- 2 BALL, J.: Serum Factor in Rheumatoid Arthritis Agglutinating Sensitized Sheep Red Cells. *Lancet*, 259: 520-524, Nov., 11, 1950.
- 3 BLOCH, K. J., & BUNIM, J. J. Simple Rapid Diagnostic Test for Rheumatoid Arthritis-Bentonite Flocculation Test. *J. A. M. A.*, 169: 307-314, Jan. 24, 1959.
- 4 BARTON, E. M.: Proteínas Séricas Anormales en el Diagnóstico de Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Generalizado. *Clín. Méd., Norte Amer.*, 610-613, marzo, 1959.
- 5 BARTFELD, H.: Incidence and Significance of Seropositive Tests for Rheumatoid Factor in Non-Rheumatoid Diseases. *Ann. Int. M.*, 52: 1059-1066, 1960.

- 6 DRESNER, E., TROMBLY, P., & O'BRIEN, G. F.: The Latex-Fixation in Non-Rheumatoid Diseases. *Clin. Res.*, 7: 49, 1959.
- 7 DRESNER, E., & TROMBLY, P.: The Latex-Fixation Reaction in Non-Rheumatic Diseases. *New Engl. J. Med.*, 261: 981-988, Nov. 12, 1959.
- 8 EPSTEIN, W.; JOHNSON, A., & RAGAN, C.: Observations on a Precipitin Reaction between Serum of Patients with Rheumatoid Arthritis and a Preparation (Cohn Fraction II) of Human Gamma Globulin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91: 235-237, 1956.
- 9 FOZ, A.; BATALLA, E., & BARCELÓ, P.: "The agglutination of sensitized erythrocytes by the serum of Rheumatoid Arthritis patients". *Rev. Española de Reumat. y enf. osteoart.* Barcelona, 1951.
- 10 FRANCO, J. C.; EYQUEM, A.; PODLIACHOUK, L., & JACQUELINE, F.: Étude Immuno-Electrophoretique du Facteur Reumatöide. *Ann. Inst. Pasteur. Paris*, 98: 96-106, 1960.
- 11 FRANK, A., & SCHIMANSKI, J.: Vergleichende Untersuchungen über die Agglutination-reaktion sensibilisierter Hammelbluthor, perchen und die anti-streptolysin Reacktion. *Zschr. Rheumaforsch.*, 14: 1955.
- 12 GREENBURY, C. L.: A Comparison of the Rose-Waaler Latex-Fixation, Ra-Test and Bentonite Flocculation Test. *J. Clin. Path. Lond.*, 13: 325-330, 1960.
- 13 HELLER, G.; JACOBSON, A. S.; KOLODNY, M. H. & KAMMERER, W. H.: The Hemagglutination Test for Rheumatoid Arthritis. *J. Immunol.*, 72: 66-78, 1954.
- 14 HELLER, G.; JACOBSON, A. S.; KOLODNY, M. H., & SCHUMAN, R. L.: The Hemagglutination Test for Rheumatoid Arthritis. *J. Immunol.*, 69: 27-40, 1952.
- 15 HAMMACK, W. J., & HOLLEY, H. L.: Fifth Intern Scientific Sessions of Amer. Rheum. Ass., Dec. 6, 1959.
- 16 JEFFREY, M. R.: An Appraisal of the Latex Test for Rheumatoid Arthritis. *J. Laborat. Clin. M.*, 54: 525-534, 1959.
- 17 KUNKEL, H. G.: The Rheumatoid Factors. *Arch. Int. M.*, 104: 832-836, 1959.
- 18 KELLGREN, J. H., & LAWRENCE, J. S.: Rheumatoid Arthritis in a Population Sample. *Ann. Rheumat. Dis. Lond.*, 15: 1-11, 1956.
- 19 PUIG LEAL, J.; ALÉS REINLEIN, J. M., & FERNÁNDEZ DEL VALLADO, P.: Utilidad en el Diagnóstico de la Artritis Reumatoide de la Reacción de Aglutinación para los Hematíes Sensibilizados de Carnero. *Rev. Clin. Españ.*, 53: 28-30, 1954.
- 20 MEYER, K.: Ueber Hamagglutininvermehrung und hamagglutination fordende wirkung bei menschlichen Seren. *Zschr. Immunforsch.*, 34: 229, 1922.
- 21 MILLER, J. E.; LYNCH, E. R., & LANSBURY, J.: Failure of Sensitized Sheep Cell Agglutination to Clarify the Diagnosis of Rheumatic Disease. *J. Laborat. Clin. M.* 34: 1216-1221, 1949.
- 22 MATSUBARA, H.; MAYEDA, A.; TANABE S. & SHICHIKAWA, K.: Étude Immunologique de la Polyarthrite Chronique Evolutive sur la Production Expérimentale du Facteur Activateur d'Agglutination. *Ann. Inst. Pasteur, Paris*, 97: 218-226, 1959.
- 23 PIKE, R. M.; SULKIN, S. E., & BURDETTE, R. I.: Serological Reactions in Rheumatoid Arthritis. *Texas, Rev. Biol. Med.*, 12: 138-144, 1954.
- 24 PODLIACHOUK, L.; FRANCO, J. C.; EYQUEM, A., & JACQUELINE, F.: Antigénicité des Facteurs Sérologiques de la Polyarthrite Chronique Évolutive. *Ann. Inst. Pasteur, Paris*, 98: 90-95, 1960.
- 25 PIKE, R. M.; SULKIN, S. E.; COGGESHALL, H. C., & BURDETTE, R. I.: Serological Reactions in Rheumatoid Arthritis. *J. Laborat. Clin. M.*, 41: 880-886, 1953.
- 26 ROSE, H. M.; RAGAN, C.; PEARCE, E., & LIPMAN, M. O.: Differential Agglutination of Normal and Sensitized Sheep Erythrocytes by serum of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 68: 1, 1948.
- 27 Rheumatoid Factor and Inhibitor. Editorial. *Lancet*, 2: 1074-1075, Dec. 12, 1959.
- 28 ROBINSON, A. R.; STULBERG, C. S. & KUYPER, A. C.: Identification of the Substance Active in Sheep Cell Agglutination Test for Rheumatoid Arthritis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 85: 4-7, 1954.
- 29 RAGAN, C.: Serologic Reaction in Rheumatoid Arthritis. In *Progress in Arthritis*, 1958, p. 22-27.
- 30 ROPES, M. W.; PERLMANN, G. E.; KAUFMAN, D., & BAUER, W.: The Electrophoretic Distribution of Proteins in

- Plasma in Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Invest.*, 33: 311-318, 1954.
- 31 SINGER, J. M., & PLOTZ, C. M.: Latex-Fixation Test in Application to Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Med.*, 21: 888, 1956.
- 32 SCHUBART, A. F.; COHEN, A. S., & CALKINS, E.: Latex-Fixative Test in Rheumatoid Arthritis. *New Engl. J. Med.*, 261: 363-368, Aug. 20, 1959.
- 33 SVARTZ, N., & SCHLOSSMANN, K.: Experimental Investigations Into the Hemagglutination Test in Rheumatoid Arthritis. *Acta Med. Scand.*, 140: 152-155, 1951.
- 34 SVARTZ, N., & SCHLOSSMANN, K.: A Serum Cold Precipitable Hemagglutinating Factor in Rheumatoid Arthritis. *Acta Med. Scand.*, 149: 83-89, 1954.
- 35 SVARTZ, N., & SCHLOSSMANN, K.: On the Elimination of Heterophile Agglutinins and Inhibitors in Serum Simultaneously with the Precipitation of the Rheumatoid Factor. *Acta Med. Scand.*, 164: 529-531, 1959.
- 36 SCULL, C. W.; BACH, T. F., & PEMBERTON, R.: The Serum Proteins in Arthritis. *Ann. Int. Med.*, 12: 1463-1472, 1939.
- 37 WAGER, O.: On the Factor Producing Agglutination of Sensitized Red Cell and its Relation to the Agglutination of Hemolytic Streptococci in Rheumatoid Arthritis Serum. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.*, 28 (Supl. 8): 1950.
- 38 WINBLAND, S.: Studies on Agglutination of Sensitized Sheep Cells in Rheumatic Diseases. *Acta Med. Scand.*, 142: (Pt. I): 451-457; (Pt. II): 458-467, 1952.
- 39 WALENSTRON, J., & WINBLAND, S.: Some Observations on the Relationship of Certain Serological Reactions in Various Diseases with Hypergammaglobulinemia. *Acta Rheumat. Scand.*, 4: 3 1958.
- 40 ZIFF, M.: Agglutination Reaction as Diagnostic Aid in Rheumatoid Arthritis. *Bull. Rheumat.*, 7: (Supl. S-13): 1956.

PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS PRACTICADOS POR VIA PERORAL EN EL DEPARTAMENTO DE ENDOSCOPIA DEL HOSPITAL DE SAN JUAN DE DIOS DESDE MAYO DE 1956 HASTA JULIO DE 1960

POR

GILBERTO RUEDA PÉREZ *

ROBERTO LÓPEZ PLATA **

Con el objeto de mirar retrospectivamente, y de analizar en forma somera el trabajo realizado en el Departamento de Endoscopia del Hospital de San Juan de Dios desde el día 17 de mayo de 1956, fecha en la cual principió a ser llevada por quienes esto publican, una apuntación estadística, hasta el día 22 de julio de 1960, día escogido arbitrariamente para terminar la presente comunicación, hemos recopilado y distribuído en cuadros sinópticos los resultados del mencionado trabajo endoscópico.

Debemos advertir que en los casos aquí analizados figuran únicamente aquellos que tienen número de historia, o sea que han pasado por la Consulta Externa o por el Servicio de Urgencia del Hospital, ya que se encuentra en nuestras notas de trabajo una buena cantidad de casos, especialmente de cuerpos extraños en las vías

digestivas altas, que llegan directamente al Departamento de Endoscopia sin tener una historia clínica elaborada, por lo cual no han sido incluídos en el presente informe, debido a la imposibilidad de su verificación actual. Todas las historias de los casos que figuran en el informe podrán ser consultadas por el lector en el Departamento de Estadística del Hospital de San Juan de Dios.

Varias anotaciones debemos hacer en la presencia de este primer cuadro que nos da el resultado global de los procedimientos que se realizan de costumbre en nuestro Departamento: se observa que el primer lugar lo ocupa la Broncoscopia, como el procedimiento más solicitado por los diversos servicios del Hospital; el segundo lugar, la Esofagoscopia; luego, en tercer lugar, las intubaciones para Broncografía, que se realizan en este Departamen-

* Jefe del Departamento Quirúrgico del Hospital Sanatorio "Santa Clara", de Bogotá. Jefe del Departamento de Endoscopia del Hospital de San Juan de Dios, de Bo-

gotá. Encargado de la Cátedra de Neumología. Universidad Nacional.

** Médico Residente en el Hospital Sanatorio Nacional "Santa Clara", de Bogotá.

CUADRO 1
NUMERO GLOBAL DE PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS

	Nº casos.	Nº pacientes.
1—Broncoscopias	508	439
2—Esofagoscopias	331	298
3—Intubaciones para broncografía	318	258
4—Dilataciones esofágicas	119	36
5—Laringoscopias directas	115	98
6—Gastroskopias	111	91
Total	1.502	1.220

mento; en cuarto lugar de frecuencia vienen las Dilataciones Esofágicas; el quinto lugar es ocupado por las Laringoscopias Directas, siendo de anotar que también el Departamento de Organos de los Sentidos ha tomado parte en la realización de este procedimiento, y que las cifras aquí anotadas son las que figuran en la Estadística del Departamento de Endoscopia, puesto que en algunas ocasiones, durante este lapso, se han realizado procedimien-

tos laringoscópicos en el Departamento de Organos de los Sentidos que no figuran en este informe. En último lugar tenemos las Gastroskopias, posiblemente por ser el procedimiento más recientemente introducido al Departamento.

Analizaremos a continuación uno por uno estos diversos procedimientos, y veremos, en orden de frecuencia, las diversas causas o motivos de examen.

CUADRO 2
BRONCOSCOPIAS

Número total 508

Número de pacientes 439

En orden de frecuencia:	Nº	%
1—Normal	100	19.690
2—Bronquiectasias	98	19.300
3—Tuberculosis	81	15.920
4—Bronquitis crónica	56	11.010
5—Absceso pulmonar	35	6.880
6—Carcinoma broncogénico	26	5.120
7—Estenosis bronquio lóbulo medio	20	3.940
8—Neumonía	10	3.750

En orden de frecuencia:	Nº	%
9—Desviación traqueal (bocio, tumor externo, etc.)	18	3.550
10—Atelectasia (y colapso, diversas causas)	14	2.760
11—Paquipleuritis	13	2.580
12—Derrame pleural	10	1.970
13—Fístula broncopleurale	4	0.780
14—Enfisema	3	0.590
15—Micosis	2	0.394
16—Cuerpo extraño	2	0.394
17—Leishmaniasis	1	0.196
18—Asma	1	0.196
19—Retracción por tumores del cuello	1	0.196
20—Síndrome Hamman-Rich	1	0.196
21—Preedema agudo del pulmón	1	0.196
22—Obstrucción bronquial	1	0.196
23—Neumotórax espontáneo	1	0.196
Total	508	100%

Al analizar este cuadro sinóptico debemos aclarar un hecho importante: los diagnósticos incluidos en él son en su gran mayoría el resultado del análisis del cuadro clínico del paciente, así como del estudio de sus exámenes de laboratorio, de sus radiografías, etc., así como también de la impresión endoscópica del operador. Muchas veces estos diagnósticos han podido ser confirmados posteriormente, bien sea por los resultados de laboratorio de muestras obtenidas durante el examen broncoscópico, o por biopsias tomadas durante el mismo, o por resultados post-operatorios, o por resultados del tratamiento recomendado. Algunos de estos diagnósticos, sin embargo, no se han podido confirmar posteriormente, y son simplemente la mejor impresión del Endoscopista después de analizar a conciencia el caso.

Vemos que el mayor número de casos, paradójicamente, se relaciona con lo que a juicio del Endoscopista se de-

be llamar Arbol Bronquial Normal. Esto se explica ampliamente por el hecho de provenir las solicitudes de examen de todos y cada uno de los servicios del Hospital, siendo por lo tanto imposible que todo el personal que los solicita tenga un conocimiento exacto de los casos para los cuales está indicado tal procedimiento; y, además, en muchos de estos casos hay lesiones que tanto clínica como radiológicamente están situadas en algún punto del parénquima pulmonar, pero que al examen broncoscópico no se hacen aparentes, ni con el broncoscopio ni al examen con las lentes de visión angular, siendo por lo tanto la respuesta del Endoscopista la de Arbol Bronquial Normal, sin que esto implique la no existencia de una lesión endotorácica.

Es alentador, no obstante, encontrar este alto porcentaje de casos normales, por cuanto esto implica una mayor actividad investigativa del personal médico del Hospital.

Se encuentra a continuación el diagnóstico de Bronquiectasias como el más frecuente entre los casos patológicos. Esto no hace sino confirmar el hecho de la alta frecuencia de esa desagradable entidad en nuestro medio, y de la alta y muy importante indicación, tanto diagnóstica como terapéutica, que este procedimiento tiene en dichos casos.

En tercer lugar se encuentra la Tuberculosis, con un altísimo porcentaje sobre el total de casos. Esto es otro timbre de alarma importantísimo que destaca tremendamente el hecho de que aun en hospitales generales como es el de San Juan de Dios, en donde por su misma naturaleza se rechazan los casos demostrados de Tuberculosis Pulmonar, se encuentra una enorme cantidad de casos activos en sus diferentes servicios, que son diagnosticados por este y otros procedimientos investigativos pero que permiten

darse cuenta del enorme flagelo que esta entidad constituye para la población general del país.

En cambio, el Carcinoma broncogénico constituye un 5.1% del total y se encuentra en sexto lugar en el cuadro. No podríamos asegurar plenamente esta sensación personal, pero tenemos la impresión de que es mucho menos frecuente en nuestro medio que en el de los países del Norte de América en donde día por día aumenta considerablemente, no así entre nosotros, en donde en un medio hospitalario como el nuestro, que comprende pacientes de todas las edades y las latitudes del país, no hemos encontrado un aumento a través de los años en el número global de los casos analizados.

Anotamos en último lugar la rara ocurrencia de cuerpos extraños en el árbol bronquial.

CUADRO 3

ESOFAGOSCOPIAS

Número total 331

Número de pacientes 298

En orden de frecuencia:	Nº	%
1—Carcinoma del esófago	106	32.03
2—Esófago normal	66	19.94
3—Cuerpo extraño	34	10.21
4—Carcinoma propagado al esófago	33	9.96
5—Esofagitis	27	8.15
6—Acalasia	18	5.43
7—Estenosis cicatricial	11	3.32
8—Estenosis cáustica	10	3.02
9—Fístula esofágica	6	1.86
10—Divertículo	6	1.86
11—Várices esofágicas	3	0.91
12—Absceso retrofaringeo	2	0.60
13—Síndrome de Plummer-Vison	2	0.60
14—Esófago corto	2	0.60

En orden de frecuencia:	Nº	%
15—Carcinoma de la faringe	1	0.302
16—Carcinoma de la hipofaringe	1	0.302
17—Pólipo del cardias	1	0.302
18—Estenosis por esofagitis	1	0.302
19—Fibrosis	1	0.302
Total	331	100%

Al analizar este cuadro salta a la vista la enorme desproporción entre el Carcinoma del esófago y los casos normales, que van a continuación, y los otros diagnósticos. Desde que comenzamos a practicar la Esofagoscopia nos llamó poderosamente la atención el hecho de que en todos los cuadros de disfagia en el adulto, sin antecedente cáustico, el cuadro corresponde a un carcinoma esofágico. Al mirar retrospectivamente los 331 exámenes practicados, encontramos que 139 corresponden a carcinoma del esófago, primario o propagado por vía submucosa de la porción más alta del estómago. Esta alarmante cifra nos da un 41.99% del total, lo cual nos permite de una vez, y sin entrar a analizar a fondo este punto, que será motivo de un estudio posterior, llamar la atención de los colegas que a bien tengan leer este informe, sobre la importancia de la práctica de este examen en presencia de cualquier disfagia incipiente en el adulto. Es de anotar que la gran mayoría de estos diagnósticos ha sido confirmada por la anatomía patológica, bien sea por la biopsia tomada durante la esofagoscopia, o por el examen post-operatorio de la pieza reseçada, o por el examen postmortem.

Vienen a continuación los casos normales, que constituyen un 19.44% y que vienen a encajar dentro de las consideraciones hechas al analizar los casos de broncoscopias normales, espe-

cialmente en lo concerniente a la inquietud científica del personal.

Luégo encontramos los cuerpos extraños, que constituyen el tercer capítulo de nuestro cuadro, y que son el motivo más urgente y de los más frecuentes de solicitud de este examen, casos en los cuales no solamente es importante el procedimiento como ayuda diagnóstica, sino que en la gran mayoría, o casi en la totalidad, viene a constituir el único tratamiento. Repetimos lo ya dicho al principio, o sea que en nuestra estadística no figuran los numerosos casos que llegan directamente al Departamento de Endoscopia, sin tener una historia clínica que permita su comprobación actual.

Debemos con tristeza anotar aquí el único caso que en nuestras manos ha presentado complicación durante la práctica de la esofagoscopia, a consecuencia de la cual murió la paciente algunos días después. Se trata del caso con la Historia Clínica número 14163, que presentaba un divertículo faringoesofágico no diagnosticado con anterioridad ni clínica ni radiológicamente; ofreció serias dificultades al operador para la introducción del esofagoscopio a la altura del estrecho superior, y finalmente se produjo la perforación del divertículo; este hecho no fue diagnosticado inmediatamente, y en presencia del cuadro doloroso retroesternal la paciente fue sometida a un examen radiológico del esófago, con

acumulación mediastinal de bario, presentándose posteriormente una mediastinitis que se drenó quirúrgicamente sin lograr la recuperación de la paciente, quien falleció una semana después de practicada la esofagoscopia. Esta constituye la única perforación y la única muerte por los procedimientos endoscópicos en general llevados a cabo en nuestro Departamento, y nos

indica a nosotros personalmente que cada día debemos ser más cuidadosos al practicar estos exámenes, y nos llena de satisfacción el hecho de que constituya el único caso de mortalidad en los 1.502 procedimientos practicados, o sea el 0.066% del total de casos, y el 0.3% de los casos de esofagoscopia.

CUADRO 4

INTUBACIONES PARA BRONCOGRAFIA

Número total 318

Número de pacientes 258

De rutina la intubación traqueal para los pacientes de broncografía se practica en nuestro Departamento, con el objeto de conservar la unidad de procedimientos y de permitir la práctica de la anestesia laríngea y de la laringoscopia indirecta a nuestros colaboradores.

CUADRO 5

DILATACIONES DE ESOFAGO

Número total 119

Número de pacientes 36

Causas más frecuentes:	Nº	%
1—Estrechez cicatricial post-operatoria	47	39.49
2—Estenosis por cáusticos	39	32.78
3—Estenosis por esofagitis	21	17.64
4—Estenosis por acalasia	12	10.09
Total	119	100%

En un medio quirúrgico tan activo como el de nuestro hospital, en el cual se practica un número alto de intervenciones sobre esófago, no es de extrañar que el mayor porcentaje de dilataciones de esófago sea debida a estenosis cicatricial postoperatoria. Hemos querido separar estos casos de los de estenosis cicatricial por cáusticos, los que vienen a constituir el segundo capítulo en cantidad, y que representan la marcada tendencia a la ingestión de cáusticos con propósitos suicidas entre la gente joven, especialmente mujeres, de las clases económicas bajas. Podemos anotar aquí el hecho de que estas estenosis cáusticas son absolutamente irreversibles cuan-

do ya se han establecido, lo que se debe a la falta inicial de tratamiento, y son, en cambio, de relativo buen pronóstico en aquellos casos en los cuales se practican procedimientos endoscópicos tales como esofagoscopia inmediatamente posterior a la ingestión del cáustico y cuidadosas dilataciones posteriores, al mismo tiempo que se administran sustancias antiflogísticas muy activas y se permite la alimentación oral del paciente.

La estenosis baja por esofagitis es la tercera causa de la dilatación en aquellos casos en los que ya se ha establecido una cicatriz debido a la cronicidad de la irritación esofágica.

CUADRO 6

LARINGOSCOPIAS DIRECTAS

Número total 115

Número de pacientes 98

En orden de frecuencia:	Nº	%
1—Laringe normal	33	28.70
2—Laringitis crónica inespecífica	17	14.78
3—Carcinoma de la laringe	15	13.04
4—Laringitis T. B. C.	14	12.17
5—Cuerpo extraño	12	10.43
6—Parálisis de las cuerdas vocales	7	6.09
7—Compresión por bocio	3	2.61
8—Blastomycosis	3	2.61
9—Leishmaniasis	2	1.74
10—Rinoscleroma	1	0.87
11—Estenosis por infección	1	0.87
12—Papilomas laringe	1	0.87
13—Estenosis de la laringe	1	0.87
14—Tumefacción de las cuerdas vocales	1	0.87
15—Obstrucción subglótica	1	0.87
16—Laringitis aguda	1	0.87
17—Desviación traqueal	1	0.87
18—Parálisis por lesiones recurrentes post-tiroi- dectomía	1	0.87
Total	115	100%

CUADRO 7

GASTROSCOPIAS

Número total 111

Número de pacientes 91

En orden de frecuencia:	Nº	%
1—Gastritis	33	29.73
2—Úlcera	30	27.03
3—Tumor	25	22.52
4—Normal	22	19.82
5—Gastroenteroanastomosis	1	0.90
Total	111	100%

Este último y difícil procedimiento diagnóstico ha sido practicado en este lapso en 111 oportunidades, habiéndose anotado los diagnósticos de gastritis, úlcera y tumores como los más frecuentes e importantes. En este procedimiento los riesgos de perforación son elevadísimos debido al hecho de que la constitución de los actuales equipos hace que se practique a ciegas el paso del instrumento a lo largo del esófago hasta la entrada del estómago, presentándose generalmente un alto porcentaje de perforaciones altas y bajas del esófago, así como del antro pilórico en un número menor de casos. Hasta la publicación del presente trabajo hemos tenido la fortuna de evitar esta complicación en nuestro Departamento. Los diagnósticos aquí anotados en este procedimiento en particular, son el resultado del estudio clínico, de Laboratorio y de Rayos X, así como de la impresión visual del operador, pues no es posible la toma de muestras de la mucosa gástrica en el momento de la endoscopia.

Las zonas ciegas del estómago hacen que en un alto porcentaje sea este un

examen negativo, que no contribuye a aclarar la patología presente en el estómago.

* * *

Debemos anotar como accidentes y complicaciones sin mayor gravedad, algunos casos de espasmo laríngeo fácilmente corregible; breves períodos de apnea fácilmente tratables, en pacientes enfisematosos y bronquiectásicos, sometidos a Broncoscopia y Broncografía simultánea. Hemos observado un pequeñísimo número de accidentes tipo alérgico, tales como prurito y urticaria, sin que hayamos encontrado nunca casos de colapso circulatorio que pudieran ser causados por el agente anestésico. Hemos empleado siempre como agente anestésico local la cocaína en solución al 2%. En los niños hemos tenido que emplear a veces la anestesia general con intubación endotraqueal para la remoción de cuerpos extraños esofágicos.

Al mirar retrospectivamente esta serie, podemos darnos cuenta de que la broncoscopia es un examen valioso,

relativamente sencillo, que practicado por manos expertas no ofrece ningún riesgo al paciente, y que ayuda a aclarar el diagnóstico y a hacer el tratamiento en un alto porcentaje de casos.

La esofagoscopia es el procedimiento que mayores ventajas ofrece al paciente, pues prácticamente en el 100% de los casos se puede hacer un diagnóstico o practicar un tratamiento. Este es un procedimiento más peligroso debido a la gran debilidad de las paredes esofágicas; debe ser practicado con extrema precaución para conseguir un resultado tan halagador como el que aquí presentamos.

La laringoscopia es un procedimiento muy útil, que no ofrece riesgo para el paciente y que ayuda más aún que la broncoscopia a dilucidar el diagnóstico y a practicar el tratamiento de las afecciones.

La gastroscopia es un procedimiento relativamente peligroso debido a las imperfecciones de los instrumentos actuales. Es un procedimiento que no siempre ayuda a aclarar el diagnóstico debido a la gran "zona ciega" gástrica, así como a la dificultad de observar y a la imposibilidad de tomar muestras de la mucosa gástrica. Debe ser practicada siempre por personal muy experto.

Debemos llamar la atención sobre el hecho de que poco a poco, en el transcurso de este trabajo, el número de casos solicitados ha ido aumentando paulatinamente, y es de esperar que la inquietud investigativa del personal continúe en aumento para que los enfermos se beneficien de estos procedimientos sencillos y prácticamente inocuos.

RESUMEN

Se presentan 1.502 casos de procedimientos endoscópicos, practicados en 1.220 pacientes, y que en orden de frecuencia son los siguientes: Broncoscopias, 508; Esofagoscopias, 331; Intubaciones para Broncografía, 318; Dilataciones Esofágicas, 119; Laringoscopias directas, 115, y Gastroscopia, 111.

Se analizan los diagnósticos más frecuentes encontrados en estos procedimientos.

Se describe y analiza el único caso de perforación esofágica y de muerte sucedido en esta serie, lo cual constituye el 0.066% del total de casos, y el 0.3% de las esofagoscopias.

Se analizan brevemente las demás complicaciones y accidentes.

SUMMARY

The statistics of 1,502 examinations by endoscopic procedures given 1,220 patients are reported in the order of frequency as follows: Bronchoscopy, 508; Esophagoscopy, 331; Intubation for Bronchography, 318; Dilatation of the Esophagus, 119; Laryngoscopy (direct), 115, and Gastroscopy, 111.

The diagnosis most frequently found in these examinations are analyzed.

The only case of perforation of the esophagus and death occurring in this series is described and analyzed; this case amounts to 0.066% of the total series and 0.3% of the gastroscopies.

The other complications and accidents are also discussed briefly.